# DAS AUTONOME ADENOM DER SCHILDDRÜSE

## UNTERSUCHUNGEN ÜBER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN SZINTIGRAPHISCHER DARSTELLUNG UND STOFFWECHSELFUNKTION

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu

Bonn

vorgelegt von

CHRISTA - KATHARINA WEIDEL

aus

BREMEN

BONN 1979

# DAS AUTONOME ADENOM DER SCHILDDRÜSE

## UNTERSUCHUNGEN ÜBER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN SZINTIGRAPHISCHER DARSTELLUNG UND STOFFWECHSELFUNKTION

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu

Bonn

vorgelegt von

CHRISTA - KATHARINA WEIDEL

aus

BREMEN

BONN 1979

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.-P. Breuel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Frommhold

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Dezember 1979

Aus dem Institut für klinische und experimentelle Nuklearmedizin
der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat.h.c. C.Winkler

Meiner Familie gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 7 |
| 1.1. | Rückblick | 7 |
| 1.2. | Definition, szintigraphische Einteilung und Histologie autonomer Adenome | 8 |
| 1.3. | Häufigkeit, geographische Verbreitung, Alters- und Geschlechtsverteilung autonomer Adenome | 9 |
| 1.4. | Heutige Problematik und Ziel dieser Arbeit | 10 |
| 2. | Patienten und Methodik | 12 |
| 2.1. | Patienten | 12 |
| 2.2. | Methodik | 13 |
| 2.2.1. | Szintigraphie | 13 |
| 2.2.2. | Bestimmung der Volumina der autonomen Adenome | 15 |
| 2.2.3. | Bestimmung der Schilddrüsenhormonwerte | 15 |
| 2.2.3.1. | $RT_3U$ ( Trijodthyroninaufnahme-Test, Resin $T_3$ uptake ) | 16 |
| 2.2.3.2. | $T_4$ ( Gesamtthyroxin ) | 17 |
| 2.2.3.3. | $FT_4$-Index ( Index für das freie $T_4$ ) | 17 |
| 2.2.3.4. | $T_3$ ( Gesamttrijodthyronin ) | 17 |
| 2.2.3.5. | TSH ( Thyreoidea stimulierendes Hormon ) | 18 |
| 2.2.4. | Einteilung nach klinischer Symptomatik | 19 |
| 2.2.5. | Statistische Auswertung | 19 |
| 3. | Ergebnisse | 20 |
| 3.1. | Klinische Symptomatik | 20 |
| 3.2. | Schilddrüsenhormonwerte im Serum | 21 |
| 3.3. | TSH-Spiegel und TRH-Test | 23 |
| 3.4. | Die Schilddrüsenhormonwerte in Beziehung zum Patientenalter | 27 |
| 3.5. | Der Einfluß von Jod auf die Stoffwechsellage autonomer Adenome | 28 |
| 3.6. | Die Volumina autonomer Adenome | 29 |
| 3.7. | Beziehungen zwischen der Größe des Adenoms, der Stoffwechsellage und dem Alter des Patienten | 30 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 4. | Diskussion | 32 |
| 5. | Zusammenfassung | 45 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 47 |

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Rückblick

1913 beschrieb PLUMMER (77) eine Hyperthyreose, die durch einen Knoten im sonst normalen Schilddrüsengewebe verursacht wurde. Er war damit der erste, der auf die Existenz eines sogenannten "toxischen Adenoms" aufmerksam gemacht und dieses als Ursache einer Schilddrüsenüberfunktion vom "Morbus Basedow" unterschieden hatte. Nach der Einführung des Radiojods in die Schilddrüsendiagnostik zeigten LE BLOND und Mc ARTHUR 1946, daß ein derartiges Adenom sehr schnell große Mengen Radiojod aufnimmt, während die übrige Schilddrüse funktionell weitgehend ruhiggestellt ist (zusammenfassende Darstellung bei 97). 1947 wiesen COPE und Mitarbeiter (15) autoradiographisch die Existenz des "toxischen Adenoms" nach: Bei wegen einer Hyperthyreose operierten Patienten, die praeoperativ Radiojod erhalten hatten, zeigten die autoradiographischen Untersuchungen, daß die Jodaufnahme ausschließlich auf das Adenom beschränkt war. 1949 konnten DOBYNS und Mitarbeiter (17) autonome Adenome erstmals szintigraphisch darstellen. HORST (44, 46) wies auf die Möglichkeiten des Stimulationsszintigramms nach Gabe von thyreotropem Hormon (TSH) und des Suppressionsszintigramms nach Gabe von Schilddrüsenhormonen hin. Damit waren die Grundlagen der szintigraphischen Diagnostik und der differentialdiagnostischen Abgrenzung autonomer Adenome von der Knotenstruma bzw. der Aplasie eines Schilddrüsenlappens gelegt.

Im deutschsprachigen Raum war zunächst die Bezeichnung "Toxisches Adenom" üblich, wobei man nach dem szintigraphischen Bild in "kompensiert-toxisch" und "dekompensiert-toxisch" unterschied (4, 8, 44, 45, 48, 52, 79, 84, 88, 96, 97). Nachdem bekannt geworden war, daß nicht alle "toxischen Adenome" mit einer Schilddrüsenüberfunktion einhergehen (23, 95), ersetzte die SEKTION SCHILDDRÜSE der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE in ihrer "Klassifikation für Schilddrüsenkrankheiten" (57) den Begriff "Toxisches Adenom" durch "Autonomes Adenom mit Hyperthyreose" und "Autonomes Adenom ohne Hyperthyreose". Diese 1971 empfohlenen Bezeichnungen wurden auch in der zwei Jahre später revidierten Fassung der "Klassifikation" beibehalten (56).

Für das englischsprachige Gebiet wurde 1930 eine Terminologie von der AMERICAN GOITER SOCIETY vorgeschlagen (93). Danach wurde in "nontoxic diffuse", "nontoxic nodular", "toxic diffuse" und "toxic nodular" goiter unterschieden. Erst 1969 wurde das autonome Adenom in die Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten der AMERICAN THYROID ASSOCIATION als "Toxic Uninodular Goiter" aufgenommen, ohne daß - wie bei der SEKTION SCHILDDRÜSE - nach der Stoffwechsellage differenziert wurde (93). In der Praxis werden aber eine Vielzahl von Bezeichnungen unterschiedlicher Bedeutung benutzt wie "Solitary Autonomous Thyroid Nodule" (5, 14, 65), "Autonomous Thyroid Nodule" (5, 26, 61, 66, 89), "Toxic Adenoma of the Thyroid" (47, 64, 86), "Hyperfunctioning/Functioning Adenoma" (87), "Hyperfunctioning/Functioning Thyroid Nodule" (13, 27, 82), "Hot/Warm Nodule" (32, 47, 68). Im Einzelfall muß also überprüft werden, ob der Autor von einem kompensierten oder dekompensierten, einem euthyreoten oder hyperthyreoten autonomen Adenom spricht.

## 1.2. Definition, szintigraphische Einteilung und Histologie autonomer Adenome

Als autonomes Adenom bezeichnet man einen häufig tastbaren, gutartigen Knoten der Schilddrüse, der funktionell durch seine Unabhängigkeit vom hypophysär - hypothalamischen Regelkreis gekennzeichnet ist und im Szintigramm meist eine vermehrte Anreicherung der Testsubstanz aufweist (7, 23, 34, 35).

Wie bereits erwähnt, teilt die SEKTION SCHILDDRÜSE die autonomen Adenome szintigraphisch nach dem Ausmaß der Suppression des paranodulären Gewebes in folgender Weise ein (6):

Kompensierte autonome Adenome: Adenome mit normaler oder herabgesetzter, aber noch voll erhaltener Aktivitätsanreicherung im paranodulären Gewebe.

In Dekompensation übergehende autonome Adenome: Adenome mit unvollständiger Aktivitätsanreicherung im paranodulären Gewebe.

Dekompensierte autonome Adenome: Adenome ohne szintigraphisch nachweisbarer Radionuklidanreicherung im paranodulären Gewebe.

In neueren Arbeiten wird versucht, diese Einteilungskriterien durch Messung

der Impulsraten über Adenom und paranodulärem Gewebe zu objektivieren (2, 18, 34, 35, 40, 60): Im Verhältnis zur maximalen Impulsrate des Adenoms (= 100 %) beträgt die prozentuale Impulsrate im paranodulären Gewebe bei kompensierten autonomen Adenomen über 20 %, bei in Dekompensation übergehenden zwischen 10 und 20 % und bei den dekompensierten weniger als 10 % (35).

Die Mehrzahl der Autoren findet weniger kompensierte als dekompensierte autonome Adenome. Der Anteil kompensierter an der Gesamtzahl diagnostizierter Adenome beträgt zwischen 11 % und 41 %, meist um 20 % (8, 32, 37, 53, 55, 60, 75, 78). In einigen Publikationen werden ungefähr gleich viele kompensierte und dekompensierte autonome Adenome beschrieben (9, 84). Nur DOEPP (18) berichtet über ein Überwiegen der kompensierten autonomen Adenome.

Histologisch zeigen die autonomen Adenome ein buntes Spektrum an Erscheinungsformen. Entsprechend dem normalen Aufbau der Schilddrüse werden meist follikuläre Adenome beschrieben, daneben aber auch papilläre und Adenome, die ähnlich einer basedowifizierten Kolloidstruma oder einer Struma colloides nodosa aufgebaut sind (4, 20, 95, 96, 97). Der histologische Befund erlaubt somit weder die Diagnostik des autonomen Adenoms, noch läßt er, da morphologische Zeichen einer gesteigerten Aktivität nur in unterschiedlichem Maß auftreten (6, 20, 38, 78), eine Beurteilung seiner funktionellen Aktivität zu. Die Diagnose eines autonomen Adenoms ist somit nur durch nuklearmedizinische Verfahren möglich, mit denen das Adenom szintigraphisch dargestellt und der hypophysär - hypothalamische Regelkreis überprüft werden kann.

### 1.3. Häufigkeit, geographische Verbreitung sowie Alters- und Geschlechtsverteilung autonomer Adenome

Die Angaben zur Häufigkeit autonomer Adenome beziehen sich zumeist auf ihren prozentualen Anteil an der Anzahl der Patienten mit einer Hyperthyreose. Dies ist jedoch nicht korrekt, da nicht alle autonomen Adenome mit einer Hyperthyreose vergesellschaftet sind (siehe 1.1.). Mit der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten durch die Weiterentwicklung der nuklearmedizinischen Methoden wurde über zunehmende Zahlen berichtet. So lag der Anteil autonomer Adenome an den Hyperthyreosen bis zum Ende der 60er Jahre zwischen 5 % und 20 % (4, 45, 64, 88, 89). In neueren Publikationen wird er dagegen mit 20 % bis 50 % angegeben (35, 48, 52, 53, 59, 72, 78, 79, 81).

Bezüglich geographischer Unterschiede fällt auf, daß autonome Adenome in den USA selten vorkommen (59) und die Mehrzahl der Publikationen und die größeren Fallzahlen aus dem europäischen Raum stammen. So liegt es nahe anzunehmen, daß sie in Ländern mit niedrigerem alimentären Jodangebot häufiger vorkommen (23), denn in den USA wird seit über 40 Jahren eine Prophylaxe in Form jodierten Brotes und mit Jod angereicherten Kochsalzes vorgenommen, während Europa weitgehend als Jodmangelgebiet anzusehen ist (20, 25). Innerhalb Europas wird z.T. eine Häufung in jodärmeren Gebieten beschrieben (6, 72, 73, 78), während andere Autoren keinen Unterschied zu den Gebieten mit höherer alimentärer Jodzufuhr feststellen konnten (47, 97). UTHGENANNT (88) nimmt sogar an, autonome Adenome seien in Endemiegebieten seltener, ohne dieses jedoch belegen zu können.

Die Mehrzahl autonomer Adenome imponiert als tastbarer Schilddrüsenknoten (28, 29, 53, 78). SKILLERN (87) fand sie etwa gleich häufig im rechten und linken Lappen der Schilddrüse verteilt. Bei POHL (78) lag die Mehrzahl im Isthmus der Schilddrüse. Dagegen wird in einer Zusammenstellung der SEKTION SCHILDDRÜSE (6) ein bevorzugter Sitz im rechten Lappen beschrieben, auf den auch schon BLUM (5) hingewiesen hatte. Doppeladenome werden in sehr unterschiedlicher Häufigkeit angegeben. Die Veröffentlichungen schwanken zwischen 1:6 und 1:54 (4, 27, 37, 52, 61, 78, 88, 92).

Das autonome Adenom ist vorzugsweise eine Erkrankung der mittleren und höheren Lebensalter (8, 19, 28, 64, 78, 84, 87, 90). Die Erkrankungsgipfel werden teils für das vierte bis sechste (48, 55, 89), teils für das sechste bis achte Jahrzehnt (27, 52, 61, 88) angegeben. Lediglich BURMAN (14) berichtet über ein Durchschnittsalter von nur 40 Jahren.

Bezüglich der Erkrankungshäufigkeit übertrifft das weibliche das männliche Geschlecht mit einem Verhältnis zwischen vier bis zehn zu eins (5, 20, 23, 27, 28, 32, 47, 48, 55, 59, 61, 78, 81, 91, 92).

### 1.4. Heutige Problematik und Ziel dieser Arbeit

In den letzten Jahren sind große Fortschritte auf dem Gebiet der Schilddrüsenphysiologie und der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen erzielt worden. Die Konstitution der beiden Schilddrüsenhormone, des Thyroxins ($T_4$) und des

Trijodthyronins ($T_3$), ist aufgeklärt worden (59). Durch die breite Einführung nuklearmedizinischer Verfahren können TSH, $T_3$ und $T_4$ routinemäßig und reproduzierbar bestimmt werden. Man gewann genauere Vorstellungen über die Wirkung der Schilddrüsenhormone, ihre Umsatzraten, die Bindung an Transportproteine sowie über die Regulation der Hormonausschüttung durch den "negativen Feedback-Mechanismus" über Hypothalamus - Hypophyse und die sogenannte Autoregulation der Schilddrüse (1, 13, 21, 43, 59, 73). So war es möglich geworden, ein Modell für die Entwicklung autonomer Adenome und ihre Sekretionsraten zu entwickeln, wie es u.a. PICKARDT (75) ausführlich beschrieb.

Dennoch sind eine Reihe von Zusammenhängen beim autonomen Adenom noch ungeklärt oder werden widersprüchlich diskutiert. Dies betrifft insbesondere die Beziehungen zwischen dem szintigraphischen Bild und der Stoffwechselfunktion, den Ausfall des TRH-Testes und seine Bedeutung sowie schließlich die Therapiebedürftigkeit euthyreoter autonomer Adenome. Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand unseres Patientengutes zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

1. Läßt sich ein Zusammenhang zwischen dem szintigraphischen Bild und den Hormonspiegeln im Serum nachweisen ?
2. Besteht eine Beziehung zwischen dem szintigraphischen Stadium und dem Ausfall des TRH-Testes ?
3. Besteht eine Korrelation zwischen der Größe des Adenoms, dem Alter des Patienten, dem szintigraphischen Stadium des Adenoms, den Schilddrüsenhormonspiegeln im Serum und dem Ausfall des TRH-Testes ?

## 2. PATIENTEN UND METHODIK

### 2.1. Patienten

Für unsere Untersuchung wurden die Krankengeschichten von 98 Patienten des nuklearmedizinischen Institutes der Universität Bonn mit einem autonomen Adenom der Schilddrüse ausgewertet, die zwischen 1973 und 1978 untersucht worden waren. Es handelt sich dabei ausschließlich um Patienten mit zweifelsfrei anhand szintigraphischer Untersuchungen gesicherter Diagnose. 34 (= 34,5 %) von ihnen wurden als kompensiert, 24 (= 24,5 %) als in Dekompensation übergehend und 40 (= 41 %) als dekompensiert eingestuft (Kriterien siehe unter 2.2.1.). Alle 98 Patienten hatten mindestens acht Wochen vor der Untersuchung keine Schilddrüsenhormonpräparate, Thyreostatika, jod- oder östrogenhaltige Substanzen oder andere, die Schilddrüsenfunktion beeinflussenden Medikamente (21, 43, 73) eingenommen. Bei neun Patienten war zwischen zwei bis sechs Monaten vor der Untersuchung eine Röntgenkontrastuntersuchung durchgeführt worden (bei sechs Patienten ein Cholecystogramm, bei drei Patienten ein Urogramm).

Die Mehrzahl der Patienten hatte Strumen der Größe I (85). Das später szintigraphisch nachgewiesene Adenom hatte bei der klinischen Untersuchung in 2/3 der Fälle als tastbarer Knoten mit etwas bevorzugtem Sitz im rechten Schilddrüsenlappen imponiert. Vier Patienten hatten Doppeladenome, was einem Verhältnis von 1:23 entspricht.
Bei einem Durchschnittsalter von 53 Jahren war unser jüngster Patient 21 Jahre, der älteste 78 Jahre alt.
Beim Vergleich der Geschlechter überwog der Anteil an Frauen mit 4,4:1.

Eine Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung der 98 Patienten mit autonomen Adenomen gibt Tab. I.

Tab. I: Alters- und Geschlechtsverteilung der 98 Patienten mit autonomen Adenomen der Schilddrüse.

| | n | Alter ( Jahre ) $\bar{x} \pm SD$ | männl. | weibl. |
|---|---|---|---|---|
| Alle aut. Ad. | 98 | 53,4 ± 13,3 | 18 | 80 |
| Komp. aut.Aden. | 34 | 51,5 ± 13,5 | 10 | 24 |
| Übergeh. aut.Aden. | 24 | 49,8 ± 13,3 | 6 | 18 |
| Dekomp. aut.Aden. | 40 | 57,3 ± 12,5 | 2 | 38 |

## 2.2. Methodik

### 2.2.1. Szintigraphie

Bei allen Patienten wurde ein Szintigramm der Schilddrüse 20 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,5 mCi $^{99m}$Tc-Pertechnetat mit einem Scanner angefertigt. Die Verdachtsdiagnose auf ein autonomes Adenom wurde in jedem Fall - übereinstimmend mit den Angaben fast aller Autoren (1, 3, 8, 20, 22, 24, 28, 36, 43, 44, 48, 51, 53, 59, 72, 73, 75, 76) - durch ein Suppressions- und/oder Stimulationsszintigramm gesichert.

Ein Suppressionsszintigramm wurde nach 5 tägiger Gabe von täglich 0,1 mg Trijodthyronin aufgezeichnet, ein Stimulationsszintigramm nach intramuskulärer Injektion von jeweils fünf I.E. TSH an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Bei einigen Patienten mit einem dekompensierten autonomen Adenom wurden zusätzlich "empfindlichkeitsmodulierte", d.h. "übersteuerte" Szintigramme zum Nachweis des paranodulären Gewebes herangezogen (3, 34, 35, 73, 85, 94).

Die Einteilung der autonomen Adenome in die einzelnen szintigraphischen Gruppen

erfolgte in Übereinstimmung mit den Richtlinien der SEKTION SCHILDDRÜSE (6) sowie anderen Arbeitsgruppen (1, 3, 35, 78, 92) nach folgenden Kriterien:

Kompensiertes autonomes Adenom: umschriebener, das Radionuklid vermehrt speichernder, Bezirk in einer bei normaler Empfindlichkeitseinstellung des Scanners sich unauffällig darstellenden Restschilddrüse (Abb. 1):

In Dekompensation übergehendes autonomes Adenom: umschriebener "heißer" Bezirk, wobei sich das übrige Schilddrüsengewebe verkleinert und mit geringerer Anreicherung darstellt (Abb. 2):

Dekompensiertes autonomes Adenom: nur Darstellung des autonomen Adenoms, wobei erst im Stimulations- oder "übersteuerten" Szintigramm der supprimierte Schilddrüsenlappen zur Darstellung kommt (Abb. 3):

2.2.2. Bestimmung der Volumina der autonomen Adenome

Die Volumina der autonomen Adenome wurden, unter der Annahme des Vorliegens von Rotationsellipsoiden, aus dem Szintigramm mittels der Formel

$$\text{Volumen } ( V ) = \frac{4\pi}{3} \cdot a \cdot b^2$$

berechnet, wobei a der halben Längsachse und b der halben Querachse des Adenoms entspricht (49).
Bei den vier Doppeladenomen wurden die Volumina der Einzeladenome addiert.

2.2.3. Bestimmung der Schilddrüsenhormonwerte

Da alle im folgenden aufgeführten Tests auf der Grundlage des kompetitiven Radioproteinbindungsassays (RPBA) beruhen, sei dessen Prinzip zuvor erläutert (12, 21):
Voraussetzung ist eine spezifische, reversible und quantitative Bindungsreaktion der nachzuweisenden Substanz X mit einer anderen Substanz B. Für eine sol-

che Bindungsreaktion gilt das Massenwirkungsgesetz. Es besagt, daß sich, abhängig von der Energie der Bindung und den Reaktionsbedingungen, ein Gleichgewicht einstellt:

$$\frac{( X ) + ( B )}{( XB )} = \text{konstant.}$$

Das heißt: bei bekannter, konstanter Konzentration von B ist das Verhältnis von X zu XB ein Maß für die Konzentration von X. Um dieses Verhältnis quantitativ zu erfassen, wird dem Versuchsansatz eine gewichtsmäßig unerhebliche Menge an radioaktiv markiertem X ( $X^X$ ) zugefügt. Diese bindet sich, ebenfalls nach dem Massenwirkungsgesetz, kompetitiv zu X an B, vorausgesetzt, daß X und $X^X$ sich homogen vermischt haben und gleiche Bindungseigenschaften besitzen. Nun folgt eine quantitative Trennung von X und BX, somit auch von $X^X$ und $BX^X$. Der prozentuale Anteil von $X^X$ in $BX^X$ wird durch eine Radioaktivitätsmessung bestimmt (er ist umgekehrt proportional der gesuchten Menge von X in der Probe). Durch den Einsatz bekannter Mengen von X läßt sich eine Eichkurve erstellen, mit deren Hilfe man dann aus den in den jeweiligen Serumproben gemessenen Radioaktivitätsmengen auf die Menge der Substanz X rückschließen kann. Handelt es sich bei der Bindungsreaktion um den Spezialfall einer Antigen-Antikörper-Bindung, spricht man von einem Radioimmunassay (RIA).

Im einzelnen wurden folgende Bestimmungen durchgeführt:

### 2.2.3.1. $RT_3U$ (Trijodthyroninaufnahme - Test, Resin $T_3$ uptake)

Dieser Test dient der Bestimmung des $T_4$-bindenden Globulins (TBG). Wir benutzten ein Besteck der Firma Amersham Buchler. Die Methode basiert auf dem beschriebenen Prinzip des RPBA unter Verwendung von $^{125}J$-$T_3$, da dessen Affinität zum TBG sieben mal schwächer als die von $T_4$ ist und somit Veränderungen der freien Bindungskapazität deutlicher zum Ausdruck bringt. Freier und an TBG gebundener Anteil werden über einen Ionenaustauscher (Resin) getrennt, dann die Radioaktivität der gesamten Probe sowie des gebundenen Anteils des $^{125}J$-$T_3$ bestimmt. Nach Division des prozentualen Aufnahmewertes durch das prozentuale Ergebnis eines Standardserums ergeben sich Werte um 1. Der $RT_3U$-Wert ist bei normalem TBG-Gehalt der Probe ein Maß für die $T_4$-Konzentration im Serum, als auch bei normalem $T_4$-Gehalt des Serums ein Maß für den TBG-Gehalt (1, 10, 21).

### 2.2.3.2. $T_4$ (Gesamtthyroxin)

Die $T_4$-Konzentration des Serums wurde mit einem Assay der Firma Abott-Laboratories bestimmt. Das $T_4$ der zu untersuchenden Probe wird mittels Äthanol aus der Bindung an das TBG extrahiert. Dann wird eine konstante Menge an Referenz-TBG und eine gewichtsmäßig irrelevante Menge an $^{125}J$-$T_4$ zugegeben, so daß es zur Konkurrenz des unmarkierten $T_4$ und des $^{125}J$-$T_4$ um die Bindungsstellen am TBG kommt. Nach Trennung der freien und gebundenen Anteile mittels eines Ionenaustauschers und anschließender Radioaktivitätsmessung kann man aus der Eichkurve die $T_4$-Konzentration der untersuchten Serumprobe ablesen (1, 10, 73).

### 2.2.3.3. $FT_4$-Index (Index für das freie $T_4$)

Der TBG-Spiegel im Serum, und damit auch der $T_4$-Spiegel im Serum, kann sowohl durch eine Reihe von Medikamenten (z.B. Salicylate, Östrogene, Phenothiazine, anabole und androgene Steroide, Hydantoine, Dicumarole, Heparin) als auch durch zahlreiche Erkrankungen (z.B. Lebererkrankungen, Porphyrie, Eiweißmangel, Nephrosen, Enteropathien, postoperativ und familiär) beeinflußt werden (1, 22, 73). Deshalb ist es notwendig, den $T_4$-Spiegel im Serum um die TBG-Veränderungen zu korrigieren. Dazu hat sich besonders der sogenannte $FT_4$-Index bewährt: Man dividiert den $T_4$-Wert durch denjenigen des $RT_3U$ und erhält den für den Schilddrüsenfunktionszustand repräsentativeren Index für das freie $T_4$ (dimensionslos) (1, 10, 21). Aus diesem Grunde haben wir, wie z.B. auch EMRICH (24) und BÄHRE (3), nur den $FT_4$-Index in die weitere Auswertung einbezogen.

### 2.2.3.4. $T_3$ (Gesamttrijodthyronin)

Die Gesamttrijodthyroninkonzentration im Serum wurde mit einem kommerziellen Assay der Firma Miles auf radioimmunologischem Wege bestimmt. Das $T_3$ der zu untersuchenden Probe wird im stark alkalischen Milieu aus seinen Proteinbindungen gelöst, dann mit radioaktivem $^{125}J$-$T_3$ versetzt und mit einem von Kaninchen gewonnenen Antikörper hoher Spezifität inkubiert. Antikörpergebundenes wird vom freien $T_3$ in Sephadex G25-Teströhrchen getrennt. Danach kann man aus dem Impulsratenverhältnis des gebundenen zum freien $T_3$ den Gesamt-$T_3$-Gehalt der Probe durch eine Eichkurve ermitteln (10, 12, 21, 33).

2.2.3.5. TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon)

Die TSH-Spiegel wurden radioimmunologisch mit einem kommerziellen Testkitt der Firma Henning bestimmt. Freies und an den Antikörper gebundenes TSH werden dabei durch Präzipitation des gebildeten Immunkomplexes mit einem zweiten, gegen den ersten gerichteten Antikörper voneinander getrennt (Doppelantikörpermethode).
Die Angabe der TSH-Spiegel erfolgt nicht, wie allgemein üblich, in gewichtsbezogenen Konzentrationen, sondern, aus methodischen Gründen, in relativen Einheiten U, bzw. /uU/ml (1).
Alle heute gebräuchlichen TSH-RIAs weisen eine unzureichende Empfindlichkeit im Bereich normaler und erniedrigter, nicht aber erhöhter TSH-Konzentrationen auf (21, 54, 69, 73, 75, 76). Die Bestimmung der TSH-Spiegel ist daher - mit Ausnahme zur Diagnostik der Hypothyreose - nur im Rahmen des TRH-Testes sinnvoll. Dabei werden die TSH-Spiegel vor ($TSH_{basal}$) und 30 Minuten nach ($TSH_{30}$) intravenöser Injektion von 200 /ug thyreotropem Releasing Hormon (TRH) bestimmt (21, 74, 75, 76). Beim Schilddrüsengesunden kommt es zu einem Anstieg der TSH-Spiegel (Delta-TSH), der bei Patienten mit latenter oder manifester Hyperthyreose ausbleibt (negativer TRH-Test). In der von uns benutzten Versuchsanordnung gilt der TRH-Test als negativ, wenn nicht ein Anstieg des TSH-Spiegels um 55 %, mindestens aber auf Werte über 3,5 /uU/ml, erfolgt (3).

In Tab. II sind die Normalwerte der angeführten in-vitro-Untersuchungen zusammengefaßt.

Tab. II: Serumhormonwerte von 44 schilddrüsengesunden Personen aus dem Bonner Raum.

| | $T_3$ (ng/100ml) | $FT_4$-Index | $TSH_{bas.}$ (/uU/ml) | $TSH_{30}$ (/uU/ml) | Δ TSH (/uU/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| $\bar{x}$ | 134 | 7,23 | 2,04 | 8,87 | 7,76 |
| SD | 36 | 1,74 | 1,03 | 4,60 | 4,92 |
| Median | 140 | 7,33 | 1,60 | 7,80 | 7,30 |

### 2.2.4. Einteilung nach klinischer Symptomatik

In Übereinstimmung mit EMRICH (24) und SCHNEIDER (84) haben wir die klinische Symptomatik wie folgt eingeteilt:
Unter "deutlich hyperthyreot" fielen die Patienten, die das Vollbild einer Hyperthyreose (aber ohne endokrine Orbitopathie) boten.
Als "fraglich hyperthyreot" stuften wir jene mit diskreter Symptomatik ein, die oligo- und monosymptomatischen Formen einiger Autoren (9, 23, 59, 72), bei denen sich nicht eindeutig sagen ließ, ob die geklagten Beschwerden schilddrüsenspezifisch waren oder auf anderen Ursachen (z.B. vegetativer Stigmus, Menopause etc.) beruhten.
"Euthyreot" nach klinischen Kriterien nannten wir jene, die subjektiv und objektiv keinen Hinweis auf eine Schilddrüsenüberfunktion boten.

### 2.2.5. Statistische Auswertung

Die Auswertung der ermittelten Daten erfolgte mit Hilfe des an der Großrechenanlage des Rheinischen Hochschulrechenzentrums der Universität Bonn installierten Statistikprogrammes für die Sozialwissenschaften (SPSS), Version 7. Hierbei handelt es sich um eine in FORTRAN 4 geschriebene höhere Programmsprache, welche speziell für statistische Problemstellungen entwickelt wurde.

Da die Schilddrüsenhormonwerte nicht bei allen Untergruppen der autonomen Adenome eindeutig normal verteilt waren, konnte der t-Test für die statistische Auswertung nicht immer herangezogen werden. Sämtliche Berechnungen wurden deshalb einheitlich mit dem Median-Test durchgeführt. Dieser ist unabhängig von der Verteilungsform anwendbar und prüft die Ungleichheit der Mediane und der Verteilungen zweier Grundgesamtheiten (83). Die Berechnungen der Korrelationen erfolgte mittels der SPEARMAN'schen Korrelationskoeffizienten als ebenfalls verteilungsfreiem Verfahren (83).
Bei den im folgenden aufgeführten Tabellen ist der Stichprobenumfang z.T. kleiner als n = 98, da sogenannte "Ausrutscher" vom Rechner selbständig nach statistischen Kriterien ausgesondert wurden und unberücksichtigt blieben.

# 3. ERGEBNISSE

## 3.1. Klinische Symptomatik

41 % aller Patienten mit autonomen Adenomen weisen hyperthyreote Symptome auf, 32 % sind fraglich hyperthyreot und 27 % erscheinen klinisch euthyreot. Dabei findet sich keine eindeutige Beziehung zwischen dem szintigraphischen Bild und der Häufigkeit hyperthyreoter Beschwerden. Allerdings ist die Anzahl der euthyreoten Patienten in der Gruppe der in Dekompensation übergehenden und der dekompensierten geringer als bei den kompensierten autonomen Adenomen (s.Tab. III).

Tab. III: Klinische Symptomatik autonomer Adenome bei den einzelnen szintigraphischen Stadien.

| | n | deutl. hyperth. | fraglich hyperth. | euthyreot |
|---|---|---|---|---|
| Alle Pat. mit aut. Aden. | 92 | 38 = 41,3 % | 29 = 31,5 % | 25 = 27,2 % |
| Komp. aut.Ad. | 32 | 12 = 37,5 % | 8 = 25,0 % | 12 = 37,5 % |
| Überg. aut.Ad. | 23 | 11 = 47,8 % | 8 = 34,8 % | 4 = 17,4 % |
| Dekomp. aut.Ad. | 37 | 15 = 40,5 % | 13 = 35,1 % | 9 = 24,4 % |

Bei einer Aufteilung der Patienten nach dem Alter ($\geqq$ 50 Jahre bzw. $<$ 50 Jahre) ist der Anteil der älteren Patienten mit klinischer Hyperthyreose etwas höher als bei den Patienten unter 50 Jahren (s.Tab. IV).

Tab.IV: Klinische Symptomatik bei zwei verschiedenen Altersgruppen mit autonomen Adenomen.

| | n | euthyreot | fragl.hyperth. | deutl.hyperth. |
|---|---|---|---|---|
| Aut. Aden. $\geqq$ 50 Jahre | 66 | 17 = 25,2 % | 19 = 28,3 % | 30 = 46,5 % |
| Aut. Aden. $<$ 50 Jahre | 27 | 9 = 33,4 % | 10 = 37,0 % | 8 = 29,6 % |

## 3.2. Schilddrüsenhormonwerte im Serum

Einen Überblick über die Mittelwerte der Schilddrüsenhormone im Serum ($T_3$ und $FT_4$-Index) der Patienten mit autonomen Adenomen geben die Tabellen V - VIII.

Im Vergleich mit den schilddrüsengesunden Patienten ist der mittlere $T_3$-Spiegel aller autonomen Adenome signifikant in den hyperthyreoten Bereich verschoben. Bei einer Aufgliederung nach dem szintigraphischen Bild zeigen sich mit zunehmendem Dekompensationsgrad jeweils signifikant höhere $T_3$-Spiegel.

Gleiches gilt für den $FT_4$-Index, dessen Mittelwert bzw. Median bei allen autonomen Adenomen im Vergleich mit dem schilddrüsengesunden Kollektiv signifikant erhöht ist. Wie bereits bei den $T_3$-Konzentrationen findet man auch bei den $T_4$-Spiegeln eine deutliche Abhängigkeit vom szintigraphischen Bild insofern, als mit zunehmend geringerer Darstellung des paranodulären Gewebes die $T_4$-Werte signifikant ansteigen.

Tab. V: Vergleich der $T_3$-Spiegel aller autonomen Adenome mit denen schilddrüsengesunder Patienten (Median-Test).
(Links $\bar{x}$, SD und Median, rechts oben Irrtumswahrscheinlichkeit, Mitte unten Stichprobenumfang)

| $\bar{x}$ (ng/ml)<br>SD<br>Median | Gesunde Patienten | Patienten mit auton.Adenomen | |
|---|---|---|---|
| 134<br>36<br>140 | - | $P \leq 0,05$ | Gesunde Patienten |
| 227<br>102<br>200 | n = 137 | - | Pat.mit aut. Ad. |

Tab. VI: Vergleich des $FT_4$-Index bei Patienten mit autonomen Adenomen und schilddrüsengesunden Personen (Median-Test).

| $\bar{x}$<br>SD<br>Median | Gesunde Patienten | Patienten mit auton.Adenomen | |
|---|---|---|---|
| 7,23<br>1,74<br>7,33 | - | $p \leq 0,05$ | Gesunde Patienten |
| 9,30<br>4,05<br>8,18 | n = 141 | - | Pat.mit aut. Ad. |

Tab. VII: Vergleich der $T_3$-Spiegel bei den verschiedenen szintigraphischen Stadien autonomer Adenome (Median-Test).

| $\bar{x}$ (ng/100 ml)<br>SD ( " )<br>Median ( " ) | Komp. aut.Ad. | Überg. aut. Ad. | Dekomp. aut. Ad. | |
|---|---|---|---|---|
| 143<br>49<br>140 | - | $p \leqq 0{,}001$ | $p \leqq 0{,}001$ | Komp. aut. Ad. |
| 228<br>52<br>229 | n = 55 | - | $p \leqq 0{,}01$ | Überg. aut.Ad. |
| 296<br>105<br>298 | n = 71 | n = 62 | - | Dekomp. aut.Ad. |

Tab. VIII: Vergleich der Mittelwerte des $FT_4$-Index zwischen den verschiedenen szintigraphischen Stadien autonomer Adenome (Median-Test)

| $\bar{x}$<br>SD<br>Median | Komp. aut. Ad. | Überg. aut. Ad. | Dekomp. aut. Ad. | |
|---|---|---|---|---|
| 6,49<br>1,78<br>6,39 | - | $p \leqq 0{,}001$ | $p \leqq 0{,}001$ | Komp. aut. Ad. |
| 9,17<br>2,82<br>8,23 | n = 56 | - | $p \leqq 0{,}05$ | Überg. aut. Ad. |
| 11,33<br>4,64<br>9,72 | n = 72 | n = 64 | - | Dekomp. aut.Ad. |

In Anlehnung an EMRICH (2) prüften wir die Häufigkeit des Auftretens pathologischer Hormonkonstellationen für die einzelnen szintigraphischen Gruppen. Dabei fällt auf, daß 82 % der kompensierten autonomen Adenome euthyreot sind und nur 18 % hyperthyreote Serumwerte aufweisen. Bei den in Dekompensation übergehenden autonomen Adenomen dagegen sind nur 38 % euthyreot, bei den dekompensierten nur noch 25 %.

In der letztgenannten Gruppe (dekompensierte autonome Adenome) kommen in 38 % isolierte Hypertrijodthyroninämien vor. Bei 33 % sind beide Hormonspie-

gel erhöht. Bei den in Dekompensation übergehenden autonomen Adenomen ist der Anteil isolierter $T_3$-Hyperthyreosen mit 54 % besonders hoch.

Alleinige Erhöhungen der $T_4$-Spiegel sind in allen drei Gruppen selten. Insgesamt kamen sie nur vier mal vor (s. Tab. IX).

Tab. IX: Häufigkeit pathologischer Hormonwerte bei den verschiedenen szintigraphischen Stadien autonomer Adenome.

| | n | $T_3$ + $FT_4$-I. eu | nur $T_3$ ↑ | nur $FT_4$-I. ↑ | $T_3$ + $FT_4$-I. ↑ |
|---|---|---|---|---|---|
| Komp. aut.Ad. | 33 | 27 = 81,8 % | 3 = 9,0 % | 2 = 6,1 % | 1 = 3,1 % |
| Überg. aut. | 22 | 7 = 31,8 % | 12 =54,0 % | 1 = 4,5 % | 2 = 9,7 % |
| Dekomp. aut.Ad. | 39 | 10 = 25,6 % | 15 =38,4 % | 1 = 2,6 % | 13 =33,4 % |

$T_3$ + $FT_4$-I. eu: Beide Hormonparameter im Normalbereich
nur $T_3$ ↑ : Isolierte Hypertrijodthyroninämie
nur $FT_4$-I. ↑ : Isolierte $T_4$-Hyperthyreose
$T_3$ + $FT_4$-I. ↑: Beide Hormonparameter im hyperthyreoten Bereich

### 3.3. TSH-Spiegel und TRH-Test

Einen Überblick über die mittleren basalen TSH-Spiegel, die TSH-Spiegel 30 Minuten nach TRH-Stimulation und die Differenz beider Werte ( Δ TSH) aller autonomen Adenome gibt die Tab. X.

Tab. X: Mittelwerte von $TSH_{bas.}$ , $TSH_{30}$ und Delta-TSH aller autonomen Adenome und Vergleich zum schilddrüsengesunden Kollektiv (Median-Test).

| | n | $TSH_{bas.}$ (/uU/ml)<br>$\bar{x}$<br>SD<br>Median | $TSH_{30}$ (/uU/ml)<br>$\bar{x}$<br>SD<br>Median | Δ TSH (/uU/ml)<br>$\bar{x}$<br>SD<br>Median |
|---|---|---|---|---|
| Gesunde Pat. | 44 | 2,04<br>1,03<br>1,60 | 8,87<br>4,60<br>7,80 | 7,96<br>4,92<br>7,30 |
| Pat.mit aut.Ad. | 76 | 1,44<br>1,02<br>1,0 | 3,49<br>4,87<br>1,60 | 2,09<br>4,28<br>0,3 |
| Signifikanz $p \leq$ | | 0,01 | 0,01 | 0,01 |

Danach liegen alle TSH-Werte der Patienten mit autonomen Adenomen signifikant unter denen der schilddrüsengesunden Personen. Die größte Differenz findet sich erwartungsgemäß beim Delta-TSH. In Tab. XI wurde deshalb das Delta-TSH der verschiedenen Untergruppen der autonomen Adenome aufgeschlüsselt.

Tab. XI: Delta-TSH bei den verschiedenen szintigraphischen Untergruppen autonomer Adenome (Median-Test).

| $\bar{x}$ (µU/ml)<br>SD ( " )<br>Median ( " ) | Komp. aut.Ad. | Überg. aut.Ad. | Dekomp. aut.Ad. | |
|---|---|---|---|---|
| 4,74<br>6,02<br>2,80 | - | $p \leq 0,05$ | $p \leq 0,001$ | Komp. aut. Ad. |
| 0,81<br>1,43<br>0,05 | n = 49 | - | nicht signifikant | Überg. aut. Ad. |
| 0,17<br>0,30<br>0,03 | n = 56 | n = 47 | - | Dekomp. aut.Ad. |

Dabei zeigt sich, daß das Delta-TSH erwartungsgemäß beim dekompensierten autonomen Adenom signifikant gegenüber dem beim kompensierten erniedrigt ist. Gleiches gilt auch für das in Dekompensation übergehende autonome Adenom, während die Unterschiede zwischen dem dekompensierten und dem in Dekompensation übergehenden nicht signifikant sind.

Tab. XII: Ausfall des TRH-Testes bei den verschiedenen Gruppen autonomer Adenome.

| Kollektiv | n | TRH-Test positiv | TRH-Test negativ |
|---|---|---|---|
| Alle aut. Aden. | 76 | 19 = 24,7 % | 58 = 75,3 % |
| komp. aut.Ad. | 29 | 13 = 44,8 % | 16 = 55,2 % |
| Überg. aut.Ad. | 20 | 5 = 25,0 % | 15 = 75,0 % |
| Dekomp. aut.Ad. | 27 | 0 | 27 =100 % |

Tab. XII zeigt, daß bei drei Vierteln aller autonomen Adenome eine durch TRH nicht mehr stimulierbare Inhibition der hypophysären TSH-Ausschüttung vorliegt (negativer TRH-Test). Die Unterteilung in die szintigraphischen Stadien zeigt jedoch Unterschiede im Ausfall des TRH-Testes auf: Bei den kompensierten autonomen Adenomen haben 45 % der Patienten einen positiven, bei den dekompensierten dagegen sämtliche Patienten einen negativen Ausfall des Testes.

Bei einer Gegenüberstellung der Schilddrüsenhormonwerte im Serum von Patienten mit positivem TRH-Test und negativem TRH-Test ergibt sich, daß sowohl der $T_3$ - als auch der $T_4$ - Spiegel bei den Patienten mit autonomen Adenomen und negativem Ausfall des TRH-Testes signifikant erhöht ist. Interessant ist auch, daß nur autonome Adenome mit negativem TRH-Test eine signifikante Erhöhung der Schilddrüsenhormonwerte im Vergleich zu Schilddrüsengesunden aufweisen (s. Tab. XIII und XIV).

Tab. XIII: Trijodthyroninspiegel von Patienten mit autonomen Adenomen, unterteilt nach positivem und negativem Ausfall des TRH-Testes ( Median-Test).

| $\bar{x}$ (ng/100ml)<br>SD ( " )<br>Median ( " ) | Gesunde Patienten | Aut. Ad. mit pos. TRH-Test | Aut. Ad. mit neg. TRH-Test | |
|---|---|---|---|---|
| 134<br>36<br>140 | - | nicht signifik. | $p \leq 0{,}05$ | Gesunde Patienten |
| 157<br>73<br>155 | n = 63 | - | $p \leq 0{,}05$ | Aut.Ad. mit pos.TRH-Test |
| 235<br>92<br>230 | n = 101 | n = 76 | - | Aut.Ad. mit neg.TRH-Test |

Tab. XIV: $FT_4$ - Index von Patienten mit autonomen Adenomen, unterteilt nach positivem und negativem Ausfall des TRH-Testes (Median-Test).

| $\bar{x}$<br>SD<br>Median | Gesunde Patienten | Aut.Ad. mit pos. TRH-Test | Aut. Ad. mit neg. TRH-Test | |
|---|---|---|---|---|
| 7,23<br>1,74<br>7,33 | - | nicht signifikant | $p \leq 0,05$ | Gesunde Patienten |
| 6,81<br>2,42<br>6,33 | n = 63 | - | $p \leq 0,05$ | Aut. Ad. mit pos. TRH-Test |
| 9,32<br>3,66<br>9,04 | n = 102 | n = 77 | - | Aut. Ad. mit neg. TRH-Test |

In Tab. XV sind die Schilddrüsenhormonwerte der autonomen Adenome mit positivem und negativem TRH-Test weiter aufgeschlüsselt. Danach läßt sich, wie auch anhand der Tab. XIII und XIV feststellen, daß bei den autonomen Adenomen mit positivem TRH-Test die überwiegende Zahl der Patienten euthyreot ist. Nur zwei Patienten mit einem szintigraphisch in Dekompensation übergehenden autonomen Adenom weisen leicht erhöhte $T_3$ - Spiegel auf. Bei den Patienten mit negativem Ausfall des TRH-Testes sind die Befunde weniger einheitlich. Ein Drittel der Patienten ist euthyreot. Dabei handelt es sich überwiegend um kompensierte und in Dekompensation übergehende autonome Adenome. Zwei Drittel der Patienten mit negativem TRH-Test sind dagegen hyperthyreot: Bei knapp 20 % von ihnen liegen beide Hormonspiegel über dem Normalbereich. Isolierte $T_4$-Hyperthyreosen finden sich nur bei vier Patienten. Dagegen ist die $T_3$-Hyperthyreose häufig, wobei es sich meist um dekompensierte und in Dekompensation übergehende autonome Adenome handelt (siehe Tab. XV).

Tab. XV: Schilddrüsenhormone im Einzelfall in Abhängigkeit vom Ergebnis des TRH-Testes.

| | $T_3$+$FT_4$-I.↑ | Nur $T_3$ ↑ | Nur $FT_4$-I.↑ | $T_3$+$FT_4$-I.eu | |
|---|---|---|---|---|---|
| TRH-Test pos. n=18 | 0 | 2 | 0 | 16 | Alle a.A. |
| | 0 | 0 | 0 | 13 | Komp. a.A. |
| | 0 | 2 | 0 | 3 | Überg.a.A. |
| | 0 | 0 | 0 | 0 | Dek. a.A. |
| TRH-Test neg. n=54 | 9 | 23 | 4 | 18 | Alle a.A. |
| | 1 | 2 | 2 | 9 | Komp. a.A. |
| | 1 | 8 | 1 | 3 | Überg.a.A. |
| | 7 | 13 | 1 | 6 | Dek. a.A. |

$T_3$+$FT_4$-I.↑ : Beide Hormonparameter im hyperthyreoten Bereich
Nur $T_3$ ↑ : Isolierte $T_3$-Hyperthyreose
Nur $FT_4$-I. ↑: Isolierte $T_4$-Hyperthyreose
$T_3$+$FT_4$-I. eu : Beide Hormonparameter im euthyreoten Bereich.

## 3.4. Die Schilddrüsenhormonwerte in Beziehung zum Patientenalter

Um den Einfluß des Alters auf die Stoffwechsellage autonomer Adenome zu untersuchen, wurde das Gesamtkollektiv unterschieden in Patienten die jünger als 50 Jahre und Patienten, die älter als 50 Jahre alt sind. Dabei weisen die jüngeren Patienten niedrigere Hormonparameter bei höherem mittlerem Delta-TSH als die älteren Patienten auf. Der Unterschied ist aber nur beim $T_3$ signifikant (s. Tab. XVI - XVIII).

Tab. XVI: $T_3$-Spiegel bei autonomen Adenomen in Abhängigkeit vom Patientenalter.

| $\bar{x}$ (ng/100ml)<br>SD ( " )<br>Median( " ) | Gesunde Patienten | Aut. Ad., älter als 50 Jahre | Aut. Ad., jünger als 50 Jahre | |
|---|---|---|---|---|
| 134<br>36<br>140 | - | $p \leqq 0,05$ | $p \leqq 0,05$ | Gesunde Pat. |
| 243<br>98<br>230 | n = 98 | - | $p \leqq 0,05$ | Aut. Ad., älter als 50 Jahre |
| 192<br>103<br>165 | n = 72 | n = 92 | - | Aut. Ad., jünger als 50 Jahre |

Tab. XVII: $FT_4$-Index in Abhängigkeit vom Patientenalter.

| $\bar{x}$<br>SD<br>Median | Gesunde Patienten | Aut. Ad. älter als 50 Jahre | Aut. Ad., jünger als 50 Jahre | |
|---|---|---|---|---|
| 7,23<br>1,74<br>7,33 | - | $p \leq 0,05$ | nicht signifikant | Gesunde Pat. |
| 9,19<br>4,04<br>8,43 | n = 112 | - | nicht signifikant | Aut.Ad.,älter als 50 Jahre |
| 7,99<br>3,89<br>6,75 | n = 72 | n = 92 | - | Aut. Ad., jünger als 50 Jahre |

Tab. XVIII: Delta-TSH bei autonomen Adenomen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten.

| $\bar{x}$ (µU/ml)<br>SD ( " )<br>Median( " ) | Gesunde Patienten | Aut. Ad., älter als 50 Jahre | Aut. Ad., jünger als 50 Jahre | |
|---|---|---|---|---|
| 7,96<br>4,92<br>7,30 | - | $p \leq 0,05$ | $p \leq 0,05$ | Gesunde Pat. |
| 1,84<br>4,16<br>0,40 | n = 96 | - | nicht signifikant | Aut. Ad., älter als 50 Jahre |
| 2,64<br>4,59<br>0,80 | n = 67 | n = 75 | - | Aut. Ad., jünger als 50 Jahre |

## 3.5 Der Einfluß von Jod auf die Stoffwechsellage autonomer Adenome

Von den 98 Patienten mit einem autonomen Adenom, die im Rahmen dieser Studie untersucht worden waren, war bei neun Patienten zwei bis sechs Monate vor der Schilddrüsenuntersuchung eine Röntgenuntersuchung mit einem jodhaltigen Röntgenkontrastmittel durchgeführt worden. In Tab. XIX und XX sind die Hormonwerte dieser Patienten denen der nicht jodpraemedizierten gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß bei diesen Patienten sowohl die Thyroxin- als auch die Trijodthyroninspiegel im Serum erhöht sind, wobei aber nur die $T_3$-Spiegel signifikant different sind.

Tab. XIX: Vergleich der $T_3$-Spiegel bei jodexponierten und nicht jodexponierten Patienten (Median-Test).

| $\bar{x}$<br>SD<br>Median | Aut. Ad. mit Jodexp. | Aut. Ad. ohne Jodexp. | |
|---|---|---|---|
| 298<br>115<br>230 | - | $p \leq 0,05$ | Aut. Ad. mit Jodexp. |
| 220<br>99<br>198 | n = 94 | - | Aut. Ad. ohne Jodexp. |

Tab. XX: Vergleich des $FT_4$-Index zwischen jodexponierten und nicht jodexponierten Patienten (Median-Test).

| $\bar{x}$<br>SD<br>Median | Aut. Ad. mit Jodexp. | Aut. Ad. ohne Jodexp. | |
|---|---|---|---|
| 10,6<br>4,6<br>9,6 | - | nicht signifikant | Aut. Ad. mit Jodexp. |
| 8,88<br>4,11<br>7,69 | n = 98 | - | Aut.Ad. ohne Jodexp. |

## 3.6 Die Volumina autonomer Adenome

Das durchschnittliche Volumen aller autonomen Adenome beträgt 37 $cm^3$. Dabei sind die in Dekompensation übergehenden und die dekompensierten autonomen Adenome signifikant größer als die kompensierten (s.Tab. XXI).

Tab. XXI: Volumina der einzelnen szintigraphischen Stadien autonomer Adenome und Signifikanzprüfung ihrer Unterschiede (Median-Test).

| $\bar{x}$ ( $cm^3$ )<br>SD ( " )<br>Median ( " ) | Komp. aut. Ad. | Überg. aut. Ad. | Dekomp. aut. Ad. | |
|---|---|---|---|---|
| 16,41<br>19,40<br>11,10 | - | $p \leq 0,05$ | $p \leq 0,05$ | Komp. aut. Ad. |
| 29,95<br>23,65<br>22,41 | n = 54 | - | nicht signifikant | Überg. aut. Ad. |
| 41,95<br>26,70<br>33,22 | n = 64 | n = 56 | - | Dekomp. aut.Ad. |

## 3.7. Beziehungen zwischen der Größe des Adenoms, der Stoffwechsellage und dem Alter des Patienten

Zur Prüfung der Zusammenhänge zwischen der Größe des autonomen Adenoms, der Stoffwechsellage und dem Alter des Patienten führten wir eine Korrelationsanalyse dieser Faktoren durch. Dabei wurden die autonomen Adenome nicht nach ihrem szintigraphischen Bild in weitere Untergruppen aufgeteilt, so daß eventuelle Ungenauigkeiten in der szintigraphischen Zuordnung in die Korrelationen nicht eingehen. Wie bereits durch den Vergleich der Mittelwerte vermutet werden durfte (Tab. XVI und XVII), läßt sich ein signifikater Zusammenhang zwischen der Größe des autonomen Adenoms, den Schilddrüsenhormonwerten im Serum und dem Alter des Patienten nachweisen: Mit steigendem Alter und zunehmender Größe geht eine signifikante Erhöhung der Hormonspiegel mit entsprechender Veränderung des Delta-TSH einher (s. Tab. XXII).

Tab. XXII: Spearman'sche Korrelationskoeffizienten und Ergebnisse der Korrelationsanalysen über die Zusammenhänge zwischen Adenomgröße, Patientenalter und Laborparametern (rechts oben Korrelationskoeffizient und Irrtumswahrscheinlichkeit, links unten Stichprobenumfänge).

| | Ad.-Größe | Pat.-Alter | $T_3$ | $FT_4$-Index | Δ TSH |
|---|---|---|---|---|---|
| Adenomgröße (Vol.) | - | 0,229<br>$p \leq 0,05$ | 0,483<br>$p \leq 0,001$ | 0,315<br>$p \leq 0,01$ | - 0,199<br>$p \leq 0,05$ |
| Patientenalter | n = 87 | - | 0,205<br>$p \leq 0,05$ | 0,252<br>$p \leq 0,01$ | - 0,105<br>nicht signifikant |
| $T_3$ | n = 85 | n = 94 | - | 0,756<br>$p \leq 0,001$ | - 0,425<br>$p \leq 0,001$ |
| $FT_4$ - Index | n = 86 | n = 96 | n = 93 | - | - 0,404<br>$p \leq 0,001$ |
| Δ TSH | n = 69 | n = 76 | n = 75 | n = 75 | - |

## 4. DISKUSSION

Obwohl - wie bereits erwähnt - schon 1913 von PLUMMER erstmals auf das autonome Adenom der Schilddrüse hingewiesen worden war (77), und sich in den folgenden Jahrzehnten eine Reihe von Arbeitsgruppen eingehend mit dem Krankheitsbild befaßt hatten, blieben Aetiologie, Pathophysiologie sowie die Zusammenhänge zwischen der szintigraphischen Erscheinungsform und der Funktion weitgehend ungeklärt und sind auch heute noch Gegenstand intensiver Diskussionen (6, 13, 14, 23, 24, 32, 38, 44, 45, 47, 59, 66, 67, 75, 85, 95). Das gilt besonders für die Höhe der Thyroxin- und Trijodthyroninspiegel im Serum und den Ausfall des TRH-Testes in Abhängigkeit von der szintigraphischen Darstellung, nachdem die Schilddrüsendiagnostik durch die radioimmunologischen Bestimmungsmethoden erheblich erweitert und verfeinert werden konnte. Eine zusammenfassende Übersicht über die verschiedenen Befunde einiger Arbeitsgruppen geben die Tabellen XXIII - XXVI.

Danach kristallisieren sich im wesentlichen zwei entgegengesetzte Standpunkte heraus:

1. Intensive Untersuchungen an Patienten aus dem Göttinger Endemiegebiet brachten EMRICH (23, 24) zu dem Schluß, daß zwar eine gewisse Beziehung zwischen dem szintigraphischen Bild und der Stoffwechsellage nachweisbar ist (z.B. anhand ansteigender Mittelwerte der Hormonparameter mit zunehmendem Dekompensationsgrad), daß aber eine direkte Beziehung zwischen dem szintigraphischen Bild und der Höhe der Hormonspiegel nicht bestehe. Diese Meinung stützt EMRICH auf die fehlende statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Hormonwerte von kompensierten und dekompensierten autonomen Adenomen. Außerdem waren bei der Hälfte seiner Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen zumeist die Trijodthyroninspiegel, bei einigen Patienten aber auch die Konzentrationen beider Hormone im Serum erhöht. Andererseits lagen noch bei einem Drittel seiner Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen beide Hormonspiegel im euthyreoten Bereich. Entscheidend mitgetragen wurde seine Auffassung dadurch, daß der TRH-Test in seinem Untersuchungsgut sowohl bei kompensierten als auch bei dekompensierten

Tab.: XXIII: Literaturangaben über die Hormonkonzentrationen im Serum bei Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen.

| AUTOR | BEMERKUNGEN | $T_3$ (ng/100ml) | $T_4$ (µg/100ml) | $T_3+T_4$ | SONSTIGES |
|---|---|---|---|---|---|
| BÄHRE (3) | x Mittelwertsangabe nur d. Pat., die $T_3+T_4$ eu sind ! n = 27 | x 147 ± 36 | - | 85 % eu | $FT_4$ - Index : x 9,2 ± 2,7 |
| BOTSCH (9) | $T_3$-Bestimmung nach säulenchromatograph. Abtrennung durch J-Gehaltsbestimmung N : 130 - 270 (Werte aus Tab. entnommen) n = 18 | Bei 33 % eu : 200-250 Bei 66 % ↑ : 280-900 | Bei 88,5 % eu: 2,5-11,5 Bei 11,5 % ↑ : 14,0-18,5 | Bei 11,5 % ↑ | - |
| DOEPP (18) | N $T_3$ : 126 ± 46 N $T_4$ : 9,14 ± 4,6 | Text: im oberen Normalbereich. 205 ± 58 | Text: im oberen Normalbereich. 9,2 ± 2,3 | - | - |
| EMRICH (24) | N $T_3$ : 116 ± 21 N $FT_4$-I.: 8,9 ± 2,2 | 150 ± 28 in 43 % ↑ | - | in 50 % eu in 7 % ↑ | $FT_4$-Index : 10,2 ± 4,7 |
| PICKARDT (75) | $T_4$ als $T_4$ J ! N $T_4$ -J : 3,1-6,6 n = 4 | - | $\bar{x}$ : 3,58 Text: eu | - | - |
| POHL (78) | N $T_4$ : 5,0 - 13,7 n = 7 | - | in 28,5 % ↑ : > 13,7 | - | - |
| WENZEL (92) | N $T_3$ : 115 ± 24 N $T_4$ : 5,0 - 14,0 N $FT_4$: I. : 4,5-14,5 n = 42 | 116 ± 30 Text: Nur 1 mal leicht erhöht | 8,5 ± 1,7 | - | $FT_4$ - I. : 7,5 ± 1,3 |

N: Normalbereich ↑ : erhöht eu = euthyreot

Tab. XXIV: Literaturangaben über die Hormonkonzentrationen bei Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen

| AUTOR | BEMERKUNGEN | $T_3$ (ng/100 ml) | $T_4$ (µg/100 ml) | $T_3 + T_4$ | SONSTIGES |
|---|---|---|---|---|---|
| BÄHRE (3) | x Mittelwerte nur der eu Pat. ! | x 176 ± 59 | - | - | $FT_4$-I.: 10,3 ± 3,7 |
| BÖTSCH (9) | $T_3$-Bestimmung nach säulenchromatograph. Abtrennung durch J-Gehaltsbestimmung<br>N $T_3$ : 130-270, n=22 | 36 % eu : 220-270<br>63 % ↑ : 280-780 | Text: eu, =< 11,8 | - | - |
| DOEPP (18) | N $T_3$: 126 ± 46<br>N $T_4$: 9,14 ± 4,6<br>n = 9 | 312 ± 12 | 12,9 ± 3,2<br>Text: noch im N-Bereich | - | - |
| EMRICH (24) | N $T_3$ : 116 ± 21 n=54<br>N $FT_4$-I.: 8,9 ± 2,2 | 200 ± 80<br>42 % ↑ | - | 29 % eu<br>29 % ↑ | $FT_4$-I.: 12,2 ± 5,6 |
| HORN (43) | Werte aus Abb. n=39 | 12,8 %: ↑ 200-410<br>23 % Grenzhyperth: 150-190 | 41 % eu | 41 % eu<br>23% : $T_3$ 170-770<br>$T_4$ 10,6-15,0 | - |
| PICKARDT (75) | $T_4$ als $T_4$- J n=20<br>N $T_4$-J : 3,1-6,6 | nur bei 10 Pat. untersucht, davon 5 mal ↑ | 70 % eu : $\bar{x}$ = 8,25<br>30 % ↑ | - | - |
| POHL (78) | N $T_4$ : 5,0-13,7 n=24 | - | 41,5 % ↑ : => 13,7 | - | - |
| WENZEL (92) | x Incl. Übergehende !<br>N $T_3$: 115 ± 24<br>N $T_4$: 5,0-14,5<br>N $FT_4$-I.: 4,5-14,5 n=115 | x 48 % ↑<br>224 ± 142 | 11,6 ± 3,3 | x 17 % ↑ | - |

Forts. S. 35

Forts. Tab. XXIV:

| AUTOR | BEMERKUNGEN | $T_3$ (ng/100 ml) | $T_4$ (/ug/100 ml) | $T_3 + T_4$ | SONSTIGES |
|---|---|---|---|---|---|
| WÖHLER (94) | N $T_4$:4,5-10,0 n = 27 | - | 29 % ↑ | - | - |
| BLUM (5) | Ergebnisse nur d.Pat.ausgewählt, wo $T_3$+$T_4$ vorlag n = 24 | 20,8 % ↑: 2,4-3,2 | - | 37% eu: $T_3$ 94-150 $T_4$ 4,7 - 8,7 41% ↑ : $T_3$ 200-460 $T_4$ 11,3-17,8 | - |
| BURMAN (14) | N $T_4$:4,5-8,5 n = 54 | - | 95%eu:2,4-8,0 5% ↑:9,0-9,3 | - | - |
| EVERED (26) | N $T_3$:76-167,6 klin. eu Pat. | alle ↑: 240-320 | - | - | - |
| KARLSBERG (54) | N $T_4$:5,3-14,5 n = 23 | - | 30,4% eu:12,3±0,2 69,6% ↑ :16,2±1,8 | - | - |
| MARSDEN (65) | N $T_3$ : 60-200 n = 17 | 29% : 420±100 | 11,0± 1,7 | 52%eu:$T_3$ 100 x̄ 30 $T_4$ 5,6 x̄ 1,0 19% ↑ | - |
| RIDGWAY (82) | $T_3$ als $T_3$(D) N $T_3$ : 150 - 250 N $T_4$ : 4,0-11,0 n = 10 klin.eu Pat. | 80% eu:107-240 20% ↑ :280-330 | 100 % eu:4,0-10,0 | - | - |

N: Normalbereich ↑: erhöht eu = euthyreot

Tab. XXV: Literaturangaben über die TSH-Werte und den Ausfall des TRH-Testes bei Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen.

| AUTOR | METHODE | BEMERKUNGEN | $TSH_{basal}$ | $TSH_{30}$ | $TSH_{delta}$ | TRH-Test neg. | TRH-Test pos. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BÄHRE (3) | N: positiv bei Anstieg d. $TSH_{basal}$ um 45 % od. mind. um 1,7 | nur eu Pat. untersucht | - | - | - | 87 % | 13 % |
| DOEPP (18) | i.v. Inj.von 400 µg TRH<br>N $TSH_{basal}$ :3,4 ± 2,4<br>N $TSH_{30}$ : 11,9 ± 6,0 | n = 25<br>Text: geringer Anstieg | 1,7 ± 0,8 | 2,2 ± 1,8 | - | - | - |
| EMRICH (24) | - | Text: kein Unterschied im Ausfall des TRH-Testes zwischen komp. u.dekomp.aut.Aden.<br>n = 29 | - | - | - | 82,5 % | 17,5 % |
| PICKARDT (75) | N $TSH_{basal}$: 1,4-7,1<br>N Δ TSH :2,73-23,6 | n = 4 | 5,6 - 9,4 | 4,4 - 7,3 | - | - | 100 % |
| WENZEL (92) | N $TSH_{basal}$: 0,8-6,5 | n = 15 | - | - | - | - | 100 % |

N: Normalbereich ↑: erhöht eu = euthyreot

Tab. XXVI: Literaturangaben über die TSH-Werte und den Ausfall des TRH-Testes bei Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen

| AUTOR | METHODE | BEMERKUNGEN | $TSH_{basal}$ | $TSH_{30}$ | Δ TSH | TRH-Test neg. | TRH-Test pos. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BÄHRE (3) | N: positiv bei Anstieg d. $TSH_{basal}$ um mind. 45 % od. 1,7 | nur eu Pat.untersucht n = 34 | - | - | - | 34 % | 6 % |
| DOEPP (18) | 400 µg TRH injiziert N $TSH_{basal}$: 3,4 ± 2,4 $TSH_{30}$ : 11,9 ± 6,0 | Text: fehlender Anstieg n = 9 | 1,2 ± 0,4 | 1,0 ± 0,5 | - | - | - |
| EMRICH (24) | - | Text: kein Unterschied im Ausfall d.TRH-Testes zwischen komp.u.überkomp. aut.Aden. n = 52 | - | - | - | 94 % | 6 % |
| HORN (43) | - | n = 39 | - | - | - | 100 % | - |
| PICKARDT (75) | N $TSH_{basal}$: 1,4 - 7,1 N Δ TSH :2,73 -23,6 | n = 20 | ≤ 1,0-3,7 | ≤ 1,0-4,6 | 0-0,9 | 100 % | - |
| WENZEL (92) | N $TSH_{basal}$: 0,8 - 6,5 | n = 27 | - | - | - | 100 % | - |
| WÖHLER (94) | - | n = 27 | Text:i.100% supprimiert | - | - | 100 % | - |
| KARLBERG (54) | Messungen 30-160 Min.nach 50-200 µg TRH N $TSH_{basal}$: 11 - 25 neg.:max.Anstieg ≦ 3 pos.: ≧ 80% d.Basalwertes beim $TSH_{max}$. | x Hier $TSH_{maximal}$ Text: einmal abgeschwächte Antwort | Bei 16 Pat. mit $T_4$ ↑: 21,2 ± 1,4 Bei 7 Pat. mit $T_4$ eu: 17,9 ± 1,7 | x 22,0 ± 1,2 x 20,9 ± 2,7 | - | 100 % | - |

Forts. S. 38

Forts. Tab. XXVI.

| AUTOR | METHODE | BEMERKUNGEN | $TSH_{basal}$ | $TSH_{30}$ | $\Delta$ TSH | TRH-Test neg. | TRH-Test pos. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RIDGWAY (82) | Messungen bis 180 Min.nach TRH. N $TSH_{basal}$: 1,67$\pm$0,68<br>N $TSH_{max.}$ : 11,9$\pm$3,2 | n = 10<br>$^{x}$Hier $TSH_{maximal}$<br>Text: 8 mal negativ<br>2 mal abgeschw. | $\leq$ 1,0 | $\overset{x}{\leq}$1,0-2,6 | - | 100 % | - |
| EVERED (26) | - | n = 7<br>klin. eu<br>$^{x}$Hier $TSH_{maximal}$<br>Text: 4 mal abgeschw. Antwort | $\leq$0,5-3,6 | $\overset{x}{\leq}$0,5-4,4 | - | 100 % | - |

N: Normalbereich ↑: erhöht eu: euthyreot

autonomen Adenomen überwiegend negativ ausgefallen war.

2. WENZEL (92) dagegen vertritt die Meinung, daß ein strenger Zusammenhang zwischen der szintigraphischen Darstellung, dem Ausfall des TRH-Testes und der Funktion des autonomen Adenoms bestehe. Alle Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen wiesen stets einen positiven TRH-Test bei euthyreoter Stoffwechsellage auf. Alle Patienten mit einem dekompensierten autonomen Adenom hatten jedoch einen negativen TRH-Test bei eu- oder hyperthyreoter Hormonlage. Diese Befunde und die Annahme, daß die szintigraphische Dekompensation eines autonomen Adenoms, also die Suppression des extranodulären Gewebes, bei einem negativen TRH-Test zwangsläufig sei, veranlaßten WENZEL, die von der SEKTION SCHILDDRÜSE (6) empfohlene Einteilung nach szintigraphischen Kriterien zugunsten einer ausschließlichen Beurteilung des Dekompensationsgrades anhand des TRH-Testes aufzugeben.

Die oben dargestellten Auffassungen über das Stoffwechselverhalten des autonomen Adenoms beruhen jedoch ausschließlich auf dem Vergleich von Mittelwerten der verschiedenen Hormonparameter bei kompensierten und dekompensierten autonomen Adenomen und nicht auch auf zusätzlichen Korrelationsanalysen, wie wir sie, unseres Wissens erstmals, vorgelegt haben.

Aufgrund unserer im Vorhergehenden ausführlich dargelegten Ergebnisse können für die Patienten des Bonner Einzugsgebietes folgende Aussagen getroffen werden:

1. Es besteht ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der szintigraphischen Darstellung des autonomen Adenoms und den Thyroxin- und Trijodthyroninspiegeln im Serum, der sich in einem statistisch signifikanten Anstieg der Hormonparameter und einer ebenfalls signifikanten Erniedrigung des Delta-TSH bei zunehmendem szintigraphischen Dekompensationsgrad äußert. Hierbei liegen die Hormonspiegel der Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen - wie auch bei WENZEL (92) - durchweg im euthyreoten Bereich, während EMRICH (24) in dieser Gruppe bei der Hälfte seiner Patienten erhöhte Hormonparameter fand. Von unseren Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen ist etwa ein Drittel euthyreot,

ein Drittel weist eine isolierte Hypertrijodthyroninämie auf und ein weiteres Drittel liegt mit beiden Hormonspiegeln im hyperthyreoten Bereich. Diese Befunde stimmen mit den Angaben anderer Autoren bezüglich der Schilddrüsenhormonspiegel dieser szintigraphischen Gruppe überein (5, 24, 75, 92).

In jüngster Zeit wurde darauf hingewiesen, daß die Diagnostik autonomer Adenome mittels der Szintigraphie mit Scannern Fehlerquellen beinhalte (6, 7, 18), z.B. durch Praemedikation mit jodhaltigen Medikamenten oder Fehler bei der Bedienung des Scanners (7). Deshalb häufen sich die Forderungen nach einer quantitativen Auswertung der Impulsraten über Adenom und paranodulärem Gewebe, die eventuell eine exaktere Diagnostik des autonomen Adenoms ermöglichen könnte (6, 18, 34, 40, 51, 60). Derartige Überlegungen können jedoch im Falle der vorliegenden Untersuchung unberücksichtigt bleiben, da für die Auswertung nur Patienten mit zweifelsfrei gesicherten autonomen Adenomen herangezogen wurden, bei denen auch die quantitative Kameraszintigraphie nach eigenen Erfahrungen (11) keine weitergehende Aussage zur Frage des Vorliegens eines autonomen Adenoms erlaubt hätte. Eine Subjektivität in der Zuordnung zur Gruppe der in Dekompensation übergehenden autonomen Adenome kann jedoch nicht ganz vermieden werden, so daß im Rahmen dieser Untersuchung besonders die signifikanten Unterschiede zwischen den kompensierten und dekompensierten autonomen Adenomen von Bedeutung sind.

2. Dekompensierte autonome Adenome weisen, in Übereinstimmung mit den Veröffentlichungen anderer Autoren (26, 54, 75, 82, 92, 94) stets einen negativen TRH-Test auf, während er bei kompensierten autonomen Adenomen sowohl negativ als auch positiv ausfallen kann. Dabei kann der TRH-Test sowohl bei kompensierten und bei dekompensierten autonomen Adenomen als auch bei solchen Patienten negativ sein, deren Schilddrüsenhormonwerte im Serum im euthyreoten Bereich liegen. Der TRH-Test erlaubt somit nicht die Beurteilung der aktuellen funktionellen Aktivität des autonomen Adenoms. Er ist ferner ungeeignet zur Abgrenzung eines kompensierten von einem dekompensierten autonomen Adenom, sowie zur Differentialdiagnose zwischen einer Knotenstruma und einem kompensierten autonomen Adenom. Da-

rauf haben in einer kürzlich erschienenen Publikation auch RIBKA und Mitarb. (80) hingewiesen. ALTLAND (2) konnte darüberhinaus zeigen, daß allein der Suppressionstest auch bei quantitativer Auswertung durch ein Kamera - Computer - System eine derartige Abgrenzung zuläßt.

3. Es besteht eine statistisch gesicherte Beziehung zwischen der Größe des Adenoms, dem Alter des Patienten sowie den Schilddrüsenhormonspiegeln im Serum. Autonome Adenome werden mit zunehmendem Alter größer, die Hormonspiegel steigen an, und führen zu entsprechenden Veränderungen im TRH-Test. Darauf hatte schon BLUM (5) aufgrund von Mittelwertsvergleichen hingewiesen. Zusammenhänge nur zwischen der Größe des Adenoms und den Thyroxinspiegeln oder zwischen dem Alter des Patienten und der Höhe der Hormonspiegel waren dagegen schon verschiedentlich beobachtet worden (4, 6, 7, 24, 45, 47, 54).

   Die geschilderten Zusammenhänge zwischen szintigraphischer Darstellung, Größe, Stoffwechsellage und Patientenalter sind gut mit den gegenwärtigen Vorstellungen über die Pathogenese autonomer Adenome zur Deckung zu bringen:

   Einmal wird das autonome Adenom als benignes Neoplasma angesehen (32, 59, 86) mit überschießendem Wachstum und klarer Abgrenzung der Umgebung gegenüber (19). EMPICH (24) dagegen vermutet einen möglichen Entstehungsweg autonomer Adenome aus primär regulationsunabhängigen, vermehrt Hormon produzierenden Zellen oder Follikeln mit hoher Proliferationsrate. Zu dieser Vorstellung könnten die Befunde von MILLER (66) passen, der bei autoradiographischen Untersuchungen das morphologische Korrelat zu den primär regulationsunabhängigen Follikeln in Form von autonomen Mikroadenomen in Nachbarschaft von großen autonomen Adenomen fand.

   Daneben vermutet die Göttinger Arbeitsgruppe noch einen zweiten Entstehungsmechanismus (3, 24):

   Autonomie durch entgleiste Adaptation an chronischen Jodmangel. Diese Auffassung stützt sich u.a. auf die Beobachtung, daß etwa 15 % der euthyreoten Knotenkröpfe des Göttinger Endemiegebietes einen negativen TRH-Test aufweisen (39) und daß bei diesen Patienten die Hormonspiegel im Ver-

gleich zu Patienten mit positivem TRH-Test etwas erhöht sind (3).

Andere Arbeitsgruppen, wie die um GEMSEN-JÄGER (30) konnten diese Beobachtungen bestätigen. Es muß somit angenommen werden, daß in lange bestehenden Jodmangelstrumen nach Erschöpfung der funktionellen Reserven durch die lang anhaltende TSH-Stimulation eine Autonomisierung einzelner Bezirke in der Schilddrüse eintreten kann, die dann zu der Entwicklung eines autonomen Adenoms fortschreitet. Als morphologische Unterstützung dieser Annahme können wiederum Befunde von MILLER (67) angeführt werden, der in einem großen Teil von Knotenstrumen aus dem Endemiegebiet um Michigan autoradiographisch autonome Mikroadenome nachweisen konnte. Über die weitere Entwicklung autonomer Adenome liegen nur Einzelbeobachtungen vor, etwa des Übergangs vom szintigraphisch kompensierten in das dekompensierte Stadium oder vom metabolisch euthyreoten in das hyperthyreote Stadium (4, 5, 7, 61, 84, 89, 95, 97). Auch sind vereinzelt Beobachtungen der Entwicklung in die umgekehrte Richtung publiziert worden, wie die cystische Degeneration mit "Selbstheilung" des Adenoms (4, 5, 14, 20, 32, 55, 59, 68, 78, 92, 96). Eine einheitliche Ansicht über Verlauf und weitere funktionelle Aktivität autonomer Adenome konnte sich bisher nicht durchsetzen.

Wenngleich ganz Deutschland nach neueren Untersuchungen ein Jodmangelgebiet ist, ist der Entstehungsweg autonomer Adenome über die entgleiste Adaptation an chronischen Jodmangel bei den Patienten unseres Einzugsgebietes wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung, da das alimentäre Jodangebot im Bonner Raum vergleichsweise hoch ist (31). Das zeigt sich beispielsweise an den relativ niedrigen basalen TSH-Spiegeln im Vergleich zu denen der Endemiegebiete (74, 75). Außerdem hatte die Mehrzahl unserer Patienten nur eine gering vergrößerte Restschilddrüse im Gegensatz zu den Mitteilungen über die Koinzidenz von Kropf und autonomen Adenomen in typischen Jodmangelgebieten (23, 64, 81, 91). Der geographische bzw. der Unterschied in der Jodversorgung könnte aber eine Erklärung dafür sein, daß die Arbeitsgruppen aus den Endemiegebieten keine so eindeutigen Abstufungen der Hormonspiegel zwischen den verschiedenen szintigraphischen Stadien finden konnten. Denn in Jodmangelgebieten kommt es sowohl durch TSH-Stimulation (43, 72) als auch durch die sogenannte

Autoregulation der Schilddrüse (50), die bei Substratmangel vermehrt das jodärmere Trijodthyronin synthetisiert (39, 42, 43, 73, 79), zur kompensatorischen Erhöhung der Trijodthyroninspiegel. Diese Erhöhung des Trijodthyroninspiegels im Serum von Patienten aus Gebieten mit stärkerem Jodmangel konnten inzwischen mehrere Arbeitsgruppen beschreiben (6, 16, 41, 58, 71). Die, die autonome Hormonproduktion überschneidende, isolierte Hypertrijodthyroninämie ist unter Umständen für die fehlende Abstufung der Hormonspiegel zwischen den szintigraphischen Stadien autonomer Adenome in Endemiegebieten verantwortlich zu machen. Auch würde das den hohen Anteil negativer TRH-Teste bei kompensierten autonomen Adenomen im Göttinger Einzugsbereich plausibel machen.

Die Diskrepanz unserer Befunde zu denen von WENZEL (92), insbesondere bezüglich des Ausfalles des TRH-Testes bei kompensierten autonomen Adenomen, ist damit allerdings nicht zu erklären und muß offen bleiben. Eine Ursache könnte die von ihm gewählte Definition des negativen TRH-Testes sein, die von der anderer Arbeitsgruppen erheblich abweicht.

Aus den geschilderten Befunden und Zusammenhängen ergeben sich - außer den bereits geschilderten Konsequenzen für die Diagnostik autonomer Adenome - auch therapeutische Konsequenzen. Die Selbstlimitierung der autonomen Hormonproduktion durch cystische Degeneration ist zwar - wie bereits erwähnt - möglich (4, 5, 14, 20, 29, 32, 55, 59, 68, 78, 92, 96), aber nicht vorhersehbar und als insgesamt seltenes Ereignis anzusehen. Zudem bleibt autonomes Gewebe am Rande der Cyste stehen. Die Krankheit als solche wird also nicht geheilt und das Risiko der Stoffwechselentgleisung, nach Jodzufuhr beispielsweise, bleibt bestehen. Daher wird immer häufiger die Forderung erhoben, schon das kompensierte autonome Adenom mit noch euthyreoter Hormonlage zu eliminieren (1, 4, 8, 34, 35, 37, 59, 62, 63, 85, 92). Der Entschluß dazu fällt um so leichter, als wiederholt beobachtet worden ist, daß vermehrte Jodzufuhr, etwa im Rahmen einer Röntgenkontrastuntersuchung, zur hyperthyreoten Entgleisung der Stoffwechsellage führt (5, 25, 63, 90). Dementsprechend waren auch bei den von uns untersuchten Patienten, bei denen anamnestisch eine Röntgenkontrastuntersuchung eruiert werden konnte, die Trijodthyroninspiegel im Serum höher als bei den Patienten ohne Jodkontamination. Da wir zudem

zeigen konnten, daß autonome Adenome mit höherem Lebensalter an Größe zunehmen und eine signifikante Beziehung zwischen der Größe des Adenoms und der Höhe der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum besteht, erscheint uns ebenfalls die prophylaktische Therapie des noch euthyreoten kompensierten autonomen Adenoms ratsam.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Zusammenhänge zwischen dem szintigraphischen Bild des autonomen Adenoms und seiner Stoffwechselfunktion sind trotz erheblicher Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten noch weitgehend unklar. Es wurde deshalb versucht, derartige Beziehungen anhand der Befunde von 98 Patienten mit gesicherten autonomen Adenomen aus dem Krankengut des Institutes für Nuklearmedizin der Universität Bonn aufzuzeigen. Dabei konnten folgende Aussagen gemacht werden:

1. Die klinische Symptomatik ist ungeeignet zur Einschätzung des szintigraphischen Dekompensationsgrades und der Stoffwechsellage.

2. Es besteht eine signifikante Abstufung der Schilddrüsenhormonwerte im Serum zwischen den verschiedenen szintigraphischen Dekompensationsgraden. Differente Befunde anderer Arbeitsgruppen können zumindest teilweise durch die unterschiedliche alimentäre Jodversorgung erklärt werden.

3. Der TRH-Test fällt bei allen Patienten mit dekompensierten autonomen Adenomen und bei der Mehrzahl der Patienten mit kompensierten autonomen Adenomen negativ aus. Er ist somit ungeeignet sowohl zur Differentialdiagnose zwischen einem kompensierten und einem dekompensierten autonomen Adenom, als auch zur Differenzierung zwischen einer Knotenstruma und einem kompensierten autonomen Adenom.

4. Es besteht beim autonomen Adenom ein direkter Zusammenhang zwischen dem Lebensalter des Patienten, der Größe des Adenoms und der Höhe der Schilddrüsenhormonkonzentrationen.

Aus diesen Zusammenhängen ergeben sich für die Praxis folgende Konsequenzen:

1. Die Sicherung der Verdachtsdiagnose eines autonomen Adenoms ist nicht allein mit dem TRH-Test möglich, sondern erfordert den Nachweis der Autonomie mittels eines Suppressionsszintigramms.

2. Therapeutisch empfiehlt sich beim autonomen Adenom die frühe $^{131}J$-Therapie oder die prophylaktische Enukleation des noch euthyreoten kompensierten autonomen Adenoms.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTLAND, H., H.-P. BREUEL:
Schilddrüsenfunktionsdiagnostik
Therapiewoche 27, 3868-3880 (1977)

2. ALTLAND, H.:
Quantitative Auswertung von Kameraszintigrammen.
Promotionsschrift Bonn, in Vorbereitung

3. BÄHRE, M.:
Der negative TRH-Test bei euthyreoter Struma und euthyreotem autonomen Adenom.
Promotionsschrift Göttingen, 1977

4. BAY, V.:
Klinik und Therapie beim toxischen Adenom der Schilddrüse.
Fortschr. Med. 82, 575-622 (1964)

5. BLUM, M., L. SHENKMAN, C.S. HOLLANDER:
The Autonomous Nodule of the Thyroid: Correlation of Patient Age, Nodule Size and Functional Status.
Am. J. Med. Sci. 269, 43-50 (1975)

6. BÖRNER, W., D. EMRICH, F.A. HORSTER, E. KLEIN, P. PFANNENSTIEL, D. REINWEIN:
Diagnostik und Therapie des Solitärknotens der Schilddrüse.
Med. Welt 28, 721-727 (1977)

7. BÖRNER, W., E. MOLL, E. RAUH, A. POHNER, S. GREHN, G. RUPPERT:
Diagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse.
Dtsch. Med. Wschr. 96, 1707-1711 (1971)

8. BÖRNER, W., E. MOLL, E. RAUH, P. NAUMANN, U.G. RUPPERT:
Das Erscheinungsbild des toxischen Adenoms der Schilddrüse in Abhängigkeit vom Alter.
Ergebnisse der klin. Nuklearmedizin, Diagnostik, Therapie, Forschung. 7. Jahrestagung in Zürich. Herausgeber: W. Horst, H.W. Papst, Schattauer Verlag Stuttgart 1971

9. BOTSCH, H., B. SCHREIBER, K. OEFF:
Serumkonzentrationen des Trijodthyronins beim autonomen Adenom der Schilddrüse.
Münch. Med. Wschr. 114, Nr. 50, 2181-2183 (1972)

10. BREUEL, C.:
Der Einfluß jodhaltiger Röntgenkontrastmittel auf die Schilddrüsenfunktion bei gesunden Patienten.
Promotionsschrift Bonn, 1978

11. BREUEL, H.-P.:
Persönliche Mitteilung.

12. BREUEL, H.-P., W. RAABE:
Radioimmunassay, eine wichtige Technik der nuklearmedizinischen in-vitro-Diagnostik.
Therapiewoche 27, 4010-4014 (1977)

13. BURKE, G., M. SZABO:
Dissociation of in Vivo and in Vitro "Autonomy" in Hpyerfunctioning Thyroid Nodules.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, (2), 199-202 (1972)

14. BURMAN, K.D., C. EARLL, M.C. JOHNSON, L. WARTOFSKY:
Clinical Observations on the Solitary Autonomous Thyroid Nodule.
Arch. Intern. Med. 134, 915-919 (1974)

15. COPE, O., R.W. RAWSON, J.W. Mc ARTHUR:
The Hyperfunctioning Single Adenoma of the Thyroid.
Surg. Gynec. Obstet. 84, 415-426 (1947)

16. DELANGE, F., M. CAMUS, A. ERMANS:
Circulating Thyroid Hormons in Endemic Goiter.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, Nr. 5, 891-895 (1972)

17. DOBYNS, B. M., B. SKANSE, F. MALOOF:
A Method for the Preoperative Estimation of Function in Thyroid Tumors. It's Significance in Diagnosis and Treatment.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 9, 1171-1179 (1949)

18. DOEPP, M., S.F. GREBE, H. HERING:
Zur Differentialdiagnose heißer Knoten der Schilddrüse mit Stimulationsuntersuchungen durch TRH und TSH.
Med. Welt 27/3, 117-123 (1976)

19. EDER, M.:
Pathologie des Wachstums und der Differenzierung.
In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie.
29. Aufl., Springer Verlag 1974

20. EICHMANN, P., J. PFÖRTNENER:
Zur Diagnose und Therapie des toxischen Adenoms der Schilddrüse.
Med. Welt 20, 784-788 (1969)

21. EMRICH, D.:
Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie.
Thieme Verlag Stuttgart, 1976

22. EMRICH, D., U. SCHULZ, R.-D. HESCH, A. v.z. MÖHLEN, H.-P. BREUEL, M.R. NOWROUSIAN, R. KATTERMANN, H. LUIG:
Bedeutung und Treffsicherheit verschiedener Parameter der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik in der Praxis.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 2169-2174 (1973)

23. EMRICH, D., A. v.z. MÖHLEN, R.-D. HESCH, F. HOTTENBACHER:
Zur Problematik des autonomen Adenoms.
Therapiewoche 25,6, 544-547 (1975)

24. EMRICH, D., F. HOTTENBACHER, M. BÄHRE, A. v.z. MÖHLEN, R.-D. HESCH, J. KÖBBERLING:
Pathophysiologie und Diagnostik des autonomen Adenoms.
Med. Klin. 72 Nr. 1, 15-20 (1977)

25. ERMANS, A.M., M. CAMUS:
Modifications of Thyroid Function Induced by Chronic Administration of Iodide in the Presence of Autonomous Thyroid Tissue.
Acta Endocrinologica 70, 463-475 (1972)

26. EVERED, D.C., F. CLARK, V.B. PETERSEN:
Thyroid Function in Euthyroid Subjects with Autonomous Thyroid Nodules.
Clin. Endocrin. 3, 149-154 (1974)

27. FERRIMAN, D., T.M. HENNEBRY, C.N. TASSOPOULOS:
True Thyroid Adenoma.
Quart. J. of Medicin, 162, 127-139 (1972)

28. GALVAN, G., G.B. POHL:
Das autonome Schilddrüsenadenom bei endemischer Struma.
Therapiewoche 24, 2390-2395 (1974)

29. GALVAN, G., G.B. POHL:
Zystische Degeneration autonomer Adenome.
Münch. Med. Wschr. 118 Nr. 1, 21-24 (1976)

30. GEMSENJÄGER, E., J.J. STAUB, J. GIRARD, P. HEITZ:
Preclinical Hyperthyroidism in Multinodular Goiter.
J. Clin. Endocr. Metab. 43, 810-816 (1976)

31. HABERMANN, J., H.G. HEINZE, K. HORN, R. KANTLEHNER, I. MARSCHNER, J. NEUMANN, P.C. SCRIBA:
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutschland.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 1937-1945 (1975)

32. HAMBURGER, J.I.:
Solitary Autonomously Functioning Thyroid Lesions.
Am. J. Med. 58, 740-748 (1975)

33. HEHRMANN, R., C. SCHNEIDER:
Der Radioimmunassay für Trijodthyronin und Thyroxin im Serum und seine Anwendung bei Hyperthyreosen.
Radiologie 14, 156-160 (1974)

34. HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA:
Das autonome Adenom der Schilddrüse.
Dtsch. med. Wschr. 100, 2223-2225 (1975)

35. HEINZE, H.G., C.R. PICKARDT, K. HORN, G. SWOBODA:
Diagnostik und Therapie des autonomen Adenoms der Schilddrüse.
Therapiewoche 27, 4712-4723 (1977)

36. HEINZE, H.G., J. WÖHLER, H. INGRISCH, K.J. PFEIFFER, I. SOUVATZOGLOU, K. HORN, P.C. SCRIBA:
TSH-Stimulation mit niedrigen Dosen zur Diagnostik des autonomen Adenoms. Treffsicherheit und Risiko des TRH-Testes.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 1236-1239 (1974)

37. HEINZE, H.G., K.J. PFEIFFER, Z. Lichtenstein:
Radiojodtherapie des autonomen Adenoms.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 2203-2208 (1975)

38. HEITZ, P.:
Die Pathologie der Struma.
Therapiewoche 24, 2350-2373 (1974)

39. HESCH, R.-D., D. EMRICH, A. v.z. MÖHLEN, H.-P. BREUEL:
Der Aussagewert der radioimmunologischen Bestimmung von Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 805-812 (1975)

40. HÖFER, R., P. AIGINGER, H. BERGMANN, W. ERD, E. HAULIK, E. PENNER:
Zur Diagnose der Autonomität von Schilddrüsenknoten.
Schilddrüse 1973, Herausgeber: H. Schleusener u. B. Weinheimer, Thieme Verlag Stuttgart

41. HOLLANDER, C.S., C. STEVENSON, T. MITSUMA, G. PINEDA, L. SHENKMAN, E.SILVA:
$T_3$ Toxicosis in Iodine-Deficient Area.
The Lancet 244, 1276-1280 (1972)

42. HOLLANDER, C.S., L. SHENKMAN:
The Physiological Role of Triiodothyronine.
Am. J. Med. Sci. 264, Nr. 1, 4-7 (1972)

43. HORN, K.:
Trijodthyronin ( $T_3$ ): zur Bestimmung und pathophysiologischen Bedeutung.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München 1976

44. HORST, W., I. PETERSEN, K.J. THIEMANN, L. ZUKSCHWERDT:
Methoden und Ergebnisse der Differentialdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen durch die Szintigraphie und das Radiojod-Dreiphasenstudium.
Dtsch. Med. Wschr. April 1960, 711-722 (1960)

45. HORST, W.:
Strahlentherapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod ( $J^{131}$ ).
Internist 1, 373-384 (1960)

46. HORST, W.:
Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenkrankheiten.
In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung
Thieme Verlag Stuttgart, 1959

47. HORST, W., H. RÖSLER, C. SCHNEIDER, A. LABHART:
306 Cases of Toxic Adenoma: Clinical Aspects, Findings in Radioiodine Diagnostics, Radiochromatography and Histology; Results of $^{131}J$ and Surgical Treatment.
J. Nucl. Med. 8, 515-528 (1967)

48. HORSTER, F.A., E. KLEIN, D. REINWEIN:
Indikationen und Erfolge einer Radiojodtherapie des toxischen Adenoms.
In: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin, 7. Jahrestagung in Zürich, Herausgeber: W. Horst und H.W. Papst. Schattauer Verlag Stuttgart, 1971

49. HÖNERMANN, B.:
Die Behandlung der Hyperthyreose mit Jod-131.
Therapiewoche 26, 2, 129-133 (1976)

50. INGBAR, S.H.:
Autoregulation of the Thyroid. Response to Iodide Excess and Depletion.
Mayo Clin. Proc. 47, 814-823 (1972)

51. INGRISCH, H., H.G. HEINZE, J. WÖHLER, K. HORN, K.J. PFEIFFER, P.C. SCRIBA:
Absolute Jodaufnahme autonomer Adenome der Schilddrüse vor und nach exogener TSH-Stimulation.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 1677-1682 (1974)

52. JUCKER, A.:
Erfahrungen beim toxischen Schilddrüsenadenom im nordostschweizerischen Raum.
In: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin, 7. Jahrestagung in Zürich.
Herausgeber: W. Horst u. H.W. Papst, Schattauer Verlag Stuttgart, 1971

53. KAESTNER, F., R. OTTO, W. ENGELBRECHT:
Ergebnisse von Radiojodresektion bzw. -elimination ( $^{131}J$ ) bei Morbus Basedow, autonomem Adenom, euthyreoter Struma: Resultate bei 1100 Patienten.
In: Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin, 7. Jahrestagung in Zürich.
Herausgeber: W. Horst u. H.W. Papst, Schattauer Verlag Stuttgart, 1971

54. KARLBERG, B.:
Thyroid Nodule Autonomy: It's Demonstration by the Thyreotropin Releasing Hormone ( THR ) Test.
Acta Endocrinol. 73, 689-699 (1973)

55. KEMPE, H., G. HOFFMANN:
Diagnostik und Behandlung des autonomen Adenoms der Schilddrüse mit Radiojod.
Münch. Med. Wschr. 115, Nr. 6, 206-208 (1973)

56. KLEIN, E., J. KRACHT, H.L. KRÜSKEMPER, D. REINWEIN, P.C. SCRIBA:
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 2249-2251 (1973)

57. KLEIN, E., H.L. KRÜSKEMPER, D. REINWEIN, K. SCHWARZ, P.C. SCRIBA:
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten.
Dtsch. Med. Wschr. 96, 752-754 (1971)

58. KLEIN, E., H.L. KRÜSKEMPER, D. REINWEIN, P.C. SCRIBA:
Praxis der Schilddrüsendiagnostik.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 2362-2370 (1973)

59. LABHART, A.:
Die Schilddrüse.
In: Klinik der inneren Sekretion. 2. Aufl., Springer Verlag 1971

60. LANGE, S., B.K. DAS:
Funktionsdiagnostik des "kompensierten toxischen Adenoms der Schilddrüse" mit der Szintillations-Kamera.
Fortschr. Röntgenstr. 117, 1, 94-97 (1972)

61. LOBO, L.C., D. ROSENTHAL, J. FRIDMAN:
Evolution of Autonomous Thyroid Nodules.
In: Current Topics in Thyroid Research. Herausgeber: v. Cassano, 892-899, New York, London 1965

62. MAHLSTEDT, J.:
Das kompensierte autonome Adenom der Schilddrüse als diagnostisches und therapeutisches Problem.
In: Schilddrüse 1973. Herausgeber: H. Schleusener u. B. Weinheimer, Thieme Verlag Stuttgart

63. MAHLSTEDT, J., K. JOSEPH:
Dekompensation autonomer Adenome der Schilddrüse nach prolongierter Jodzufuhr.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1748-1751 (1973)

64. MALMOS, B., D.A. KOUTRAS, D. FRINGELI, C.N. TASSOPOULOS:
Toxic Adenoma of the Thyroid.
Horm. Metab. Res. 1, 19-25 (1969)

65. MARSDEN, P., P. FACER, M. ACOSTA, C.G. Mc KERRON:
Serum Triiodothyronine in Solitary Autonomous Nodules of the Thyroid
Clin. Endocr. 4, 327-330 (1975)

66. MILLER, M.J., R.C. HORN, M.A. BLOCK:
The Autonomous Functioning Thyroid Nodule in the Evolution of Nudular Goiter.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 27, 1264-1274 (1967)

67. MILLER, M.J., M.A. BLOCK:
Functional Autonomy in Multinodular Goiter.
J. Amer. Med. Ass. 214, (1), 535-539 (1970)

68. MILLER, M.J., J.I. HAMBURGER:
The Thyroid Scintigramm I. The Hot Nodule.
Radiology 84, 66-74 (1965)

69. MÖHLEN, A. v.z., D. EMRICH, R.D. HESCH, J. KÜBBERLING:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Thyreotropin - Sekretion beim Menschen.
Acta Endocrinol. 68, 669-685 (1971)

70. ORMSTON, B.J., R.J. CRYER, R. GARRY, G.M. BESSER, R. HALL:
Thyrotropin - Releasing Hormone as a Thyroid - Function Test.
The Lancet II, 10-14 (1971)

71. PATEL, Y.C., P.O. PHAROAH, R.W. HORNABROOK:
Serum Triiodothyronine, Thyroxine and Thyroid-Stimulating Hormone in Endemic Goiter.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37,5, 783-789 (1973)

72. PFANNENSTIEL, P.:
Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.
Henning Berlin GmbH Berlin, 1975

73. PFANNENSTIEL, P.:
Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
Byk-Mallinckrodt Radiopharmazeutika-Diagnostika, 1974

74. PICKARDT, C.R., F. ERHARDT, J. GRÖNER, K. HORN, P.C. SCRIBA:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei blander Struma: Diagnostische Bedeutungen und pathophysiologische Folgerungen.
Klin. Wschr. 50, 1134-1137 (1972)

75. PICKARDT, C.R., F. ERHARDT, J. GRÖNER, H.G. HEINZE, K. HORN, P.C. SCRIBA:
Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion durch TRH bei autonomen Adenomen der Schilddrüse.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 152-157 (1973)

76. PICKARDT, C.R., P.C. SCRIBA:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit radioimmunchemischer TSH-Bestimmung.
Der Internist 13, 133-140 (1972)

77. PLUMMER, H.S.:
The Clinical and Pathological Relationship of Simple and Exophtalmic Goiter.
Amer. J. Med. Sci. 146, 790-795 (1913)

78. POHL, G., G. GALVAN, H. STEINER, R. SALIS-SAMADEN:
Das autonome Adenom der Schilddrüse im Struma-Endemiegebiet.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 189-193 (1973)

79. RAMDOHR, B., P. FREYSCHMIDT, K. KARGUTH:
Neue experimentelle Befunde zur Definition des toxischen Adenoms.
Fortschr. Röntgenstr. 113, 479-487 (1970)

80. RIBKA, A., B. MAYR, U. BÖLL, B. LEISNER, P.C. SCRIBA:
Wertigkeit nuklearmedizinischer und endokrinologischer Methoden zur Klassifizierung autonomer Schilddrüsenadenome.
Med. Klin. 74, 511-514 (1979)

81. RICCABONA, G., B. BAUER, F. MATHIE, K. SCHOLTZ:
Zur Epidemiologie und Therapie der Hyperthyreosen in einem endemischen Kropfgebiet.
Wien. Klin. Wschr. 84,1, 360-365 (1972)

82. RIDGWAY, E.C., B.D. WEINTRAUB, J.L. CEVALLOS, M.C. RACK, F. MALOOF:
Suppression of Pitiutary TSH Secretion in the Patient with a Hyperfunctioning Thyroid Nodule.
J. Clin. Invest. 52, 2783-2792 (1973)

83. SACHS, L.:
Angewandte Statistik.
Springer Verlag, 1978

84. SCHNEIDER, C., K.D. THIEMANN, V. BAY:
Die Symptomatik des toxischen Adenoms der Schilddrüse in verschiedenen Lebensaltern.
Dtsch. Med. Wschr. 8, 387-391 (1970)

85. SCRIBA, P.C., C.R. PICKARDT:
Stellung der Struma unter den Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 24, 2318-2322 (1974)

86. SHIMAOKA, K.:
Toxic Adenoma of the Thyroid with Triiodothyronine as the Principal Circulating Thyroid Hormone.
Acta Endocrinol. 43, 285-293 (1963)

87. SKILLERN, P.G., E.P. Mc CULLAGH, M. CLAMEN:
Radioiodine in Diagnosis and Therapy of Hyperthyroidism.
Arch. Intern. Med. 110, 888-897 (1962)

88. UTHGENANNT, H., J. WEINREICH:
Über das toxische Adenom der Schilddrüse.
Med. Klin. 60, Nr. 18, 704-708 (1965)

89. VAGUE, J.R., SIMONIN, G. MILLER, A. ALLAND:
Diagnosis and Evolution of Autonomous Secreting Thyroid Nodules.
In: Current Topics in Thyroid Research. 883-891, Herausgeber: v. Cassano, New York, London 1965

90. VIDOR, G.I., J.C. STEWART, J.R. WALL, A. WANGEL, B.S. HETZEL:
Pathogenesis of Iodine-Induced Thyrotoxicosis:
Studies in Northern Tasmania.
J. Clin. Endocr. Metab. 37, 901-909 (1975)

91. VOIGT, H.G., M. LINDNER:
Das autonome Adenom der Schilddrüse.
Therapiewoche 45, 3979 (1972)

92. WENZEL, K.W., H. MEINHOLD, H. SCHLEUSENER, H. BOTSCH:
Verbesserte Beurteilungskriterien des autonomen Adenoms der Schilddrüse: Trijodthyronin-Konzentrationen im Serum, funktionelle Definition durch den TRH-Test.
Dtsch.Med. Wschr. 99, 1465-1473 (1974)

93. WERNER, S.C.:
Classification of Thyroid Disease.
J. Clin. Endocr. 29, 860-862 (1969)

94. WÖHLER, J., H.G. HEINZE, C.R. PICKARDT, F. ERHARDT, P.C. SCRIBA:
Eine neue, risikolose Methode zur Diagnostik dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 1240-1242 (1974)

95. ZEIDLER, U., H.L. KRÖSKEMPER, H.J. KRACHT, H. FRITZ:
Das autonome Adenom der Schilddrüse.
Med. Klin. 64, Nr. 43, 1963-1969 (1969)

96. ZUKSCHWERDT, L.:
Chirurgie der Schilddrüsenerkrankungen.
Therapiewoche 14, 1189-1194 (1964)

97. ZUKSCHWERDT, L., V. BAY, W. HORST:
Das toxische Adenom der Schilddrüse.
Med. Klin. 58, 598-601 (1963)

Für die Überlassung des Themas und die Anregungen danke ich Herrn Prof.Dr. med. H.-P. Breuel sehr herzlich.

Bei Herrn Prof.Dr. med. Dr.rer. nat. h.c. C. Winkler bedanke ich mich, daß ich in seinem Institut arbeiten durfte.

Ebenfalls Dank sage ich Herrn Dipl.-Phys. Dr.med. P. Fischer für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung.

# L E B E N S L A U F

Am 26. Dezember 1951 wurde ich als erste von drei Töchtern des Arztes Dr. med. Heribert Weidel und seiner Frau Erika, geb. Richers, in Bremen geboren.

Vom September 1958 bis zum Juni 1970 besuchte ich zunächst die katholische Volksschule Cäsarstraße, dann das katholische Mädchengymnasium Irmgardisschule, beide in Köln-Bayenthal. Im Juni 1970 legte ich die Reifeprüfung ab.

Von 1971 bis 1976 studierte ich in Göttingen und Bonn Humanmedizin und bestand im Juli 1976 die ärztliche Prüfung in Bonn.

Nachdem ich vom Oktober 1976 bis zum Oktober 1977 je sechs Monate auf der chirurgischen und der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses von Soest als Medizinalassistentin tätig gewesen war, erhielt ich am 3. Oktober 1977 die Approbation als Ärztin.

Seither war ich im Rahmen der Ausbildung zur Fachärztin für Allgemeinmedizin bis August 1978 in der Praxis meines Vaters tätig und arbeite jetzt in einer Landpraxis auf Kreta.

Druck: Walter Kleikamp, Zülpicher Str. 205, 5000 Köln 41 (Sülz), Tel.: 44 23 72